# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ONESART® 300 mg film tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
**Etkin madde:**
Her bir film tablet 300 mg irbesartan içermektedir.

**Yardımcı maddeler:**
Kroskarmelloz sodyum 25,72 mg
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet.
Beyaz renkli, oblong, bikonveks film tablet.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER
### 4.1. Terapötik endikasyonlar
ONESART esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Hipertansiyonlu ve Tip 2 diabetes mellituslu hastalardaki böbrek hastalığının tedavisinde antihipertansif tedavinin bir parçası olarak kullanılır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
**Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi**
ONESART'ın tavsiye edilen başlangıç ve idame dozu günde bir defa aç veya tok alınabilen 150 mg'dır. Günde tek doz 150 mg ile elde edilen 24 saatlik kan basıncı kontrolü, 75 mg'lık dozdan daha iyidir. Bununla birlikte, özellikle hemodiyaliz hastaları ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 75 mg'lık doz ile başlanması düşünülmelidir.

Günde tek doz 150 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalarda, doz 300 mg'a yükseltilebilir ya da başka bir antihipertansif ajan eklenebilir. Özellikle, hidroklorotiyazid gibi bir diüretik ilavesinin ONESART ile aditif etkisi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda tedavi 150 mg, günde tek doz irbesartan ile başlatılmalı ve renal hastalığın tedavisinde tercih edilen idame dozu olan günde tek doz 300 mg'a titre edilmelidir.

Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda ONESART'ın böbrek üzerine olan olumlu etkisinin gösterilmesi irbesartanın hedeflenen kan basıncına ulaşmak için ihtiyaç duyulan diğer antihipertansif ajanlara ek olarak kullanıldığı klinik çalışmalara dayanmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

**Uygulama şekli:**
ONESART tabletler oral kullanım içindir. Yemekler ile veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
**Böbrek yetmezliği:** Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyaliz hastalarında tedaviye daha düşük bir dozla başlanması (75 mg) düşünülmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:** Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:** Güvenliliği ve etkinliği ile ilgili yeterince veri bulunmadığı için irbesartanın çocuklarda ve adölesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

**Geriyatrik popülasyon:** 75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 75 mg'lık doz ile başlanması düşünülmesine rağmen yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

**Diğer:**
**İntravasküler volüm eksikliği:** Yoğun diüretik tedavisi veya hemodiyaliz uygulanan hastalar gibi ciddi sodyum/hacim eksikliği olan hastalarda, ONESART tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmeli veya daha düşük bir başlangıç dozu uygulanmalıdır. Kan basıncında yeterli kontrolün sağlanamaması halinde, doz artırılabilir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar
- ONESART'ın bileşimindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda (Bkz. Bölüm 6.1)
- Gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)

ONESART ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak/1,73 $m^2$ ) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Bağırsak anjiyoödemi:**

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

İntravasküler hacim kaybı:

Diüretik tedavisi gören ve/veya diyette tuz kısıtlaması yapılan veya hemodiyaliz uygulanan hastalar gibi sodyum/hacim eksikliği olan hastalarda, diyare ve kusma olan hastalarda özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi durumlar ONESART tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral böbrek arterlerinde daralma olan ya da çalışan tek böbrek arterinde daralma bulunan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanılması, şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riskini artırır. ONESART kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de benzer etki beklenmektedir.

Renal bozukluk ve böbrek transplantasyonu:

ONESART'ın böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılması durumunda, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. ONESART'ın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Tip 2 diyabeti ve böbrek hastalığı olan hipertansif hastalar:

İrbesartanın böbrek ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda yapılmış bir analize göre tüm alt gruplarda aynı değildir. Özellikle bu etkiler kadınlarda ve beyaz ırktan olmayanlarda daha zayıftır (Bkz. Bölüm 5.1).

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

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

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.
Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Hiperkalemi:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi ONESART ile tedavi sırasında özellikle böbrek yetmezliği, diyabetik böbrek hastalığına bağlı aşikar proteinüri ve/veya kalp yetmezliği durumunda hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumunun yakın takibi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hipoglisemi:
İrbesartan, özellikle diabetik hastalarda hipoglisemiye neden olabilir. İnsülin veya antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalarda, uygun bir kan şekeri takibi düşünülmelidir; endike olduğunda insülin veya antidiyabetikler için bir doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lityum:
ONESART ile lityumun kombine kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5)

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, ONESART kullanırken 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 ONESART kullanımı önerilmemektedir.

Genel:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonunun bir sonucu olarak, hassas bireylerde böbrek fonksiyonu değişiklikleri görülebilir. Damar tonusu ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dahil böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri veya Anjiyotensin II Reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetersizliği ve/veya ölüm ile karşılaşılabilir (Bkz. Bölüm 4.5). 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.

Hipertansif siyah ırk popülasyonundaki düşük renin düzeylerinin daha sık görülmesinden dolayı Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörlerinde de gözlendiği gibi irbesartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri, kan basıncını düşürmede siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az etkilidir (Bkz. Bölüm 5.1).

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

Pediyatrik hastalar:
İrbesartan yaşları 6 ile 16 arasında değişen çocuklarda araştırılmıştır, ancak eldeki mevcut veriler irbesartanın çocuklarda kullanılmasının önerilmesi için henüz yeterli değildir (Bkz. Bölüm 4.8; 5.1 ve 5.2.).

Bu ilaç her tablette 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

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

Diüretikler ve diğer antihipertansif ajanlar:
Diğer antihipertansif ajanlar, irbesartanın hipotansif etkisini artırabilir. Bununla birlikte ONESART, tiyazid diüretikleri, uzun etkili kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler gibi diğer antihipertansif ajanlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önce yüksek dozda diüretiklerle yapılan tedavi hacim azalmasına yol açabilir. Bu durumda ONESART ile tedaviye başlandığında hipotansiyon riski gelişebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Aliskiren içeren ürünler ve ADE inhibitörleri:
ARB veya ADE inhibitörlerinin, aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 $m^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anyijotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli

RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1)

Potasyum takviyesi ve potasyum tutucu diüretikler:
Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımına dayanan deneyimler, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum seviyesini artıran diğer ilaçlarla (örneğin heparin) birlikte kullanımının serum potasyumunda artışa yol açabileceğini göstermiştir ve bundan dolayı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Lityum:
Lityumla birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği bildirilmiştir. Benzer etkiler irbesartan ile bu zamana kadar nadiren bildirilmiştir. Bu yüzden bu kombinasyon tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon yarar sağlayacaksa serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi 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, ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) 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 ve hacim eksikliği olan (diüretik tedavisi gören hastalar dahil) hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su içmeli ve kombine kullanıma başlanmasını takiben ve daha sonra da periyodik olarak, böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

Repaglinid:
İrbesartan, OATP1B1'i inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bir klinik çalışmada, irbesartan repaglinidden 1 saat önce uygulandığında, repaglinidin (OATP1B1 substratı) Cmaks ve EAA'sını sırasıyla 1,8 kat ve 1,3 kat arttırdığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, iki ilaç birlikte uygulandığında ilgili herhangi bir farmakokinetik etkileşim bildirilmemiştir. Bu nedenle repaglinid gibi antidiyabetik tedavilerde doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim verisi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon**
Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim verisi bulunmamaktadır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**
**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi: D

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
İrbesartanın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ONESART'ı kullanırken etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

**Gebelik dönemi**
ONESART gebelikte kontrendikedir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir. İkinci ve üçüncü trimestede AIIRA tedavisine maruz kalmanın insan fetotoksisitesine (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası ossifikasyonunda gecikme) ve yenidoğan toksisitesine (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir. (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemine direkt etki eden maddeler fötal ve neonatal böbrek yetmezliğine, fötal kafatası hipoplazisine ve hatta fötal ölümlere sebep olabilir.

Uzun dönemli tedavi sırasında gebelik tanısı konulur ise irbesartan en kısa sürede kesilmeli, kafatası ve böbrek fonksiyonları ekografi ile kontrol edilmelidir.

Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) kullanmış olan bebekler hipotansiyon açısından yakından gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

**Laktasyon dönemi**
ONESART laktasyon döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). İrbesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlardan elde edilen mevcut farmakodinamik /toksikolojik veriler irbesartan veya metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (detaylar için Bkz. Bölüm 5.3). Emziren anneler ONESART kullanmamalıdır.

**Üreme yeteneği / Fertilite**
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 (Bkz. Bölüm 5.3).

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında irbesartanın araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi olası değildir. Taşıt ya da makine kullanımı söz konusu olduğunda bazen görülebilen baş dönmesi ya da yorgunluk durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

**Hipertansiyon:** Hipertansiyonlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, toplam advers olay insidansı açısından, irbesartan ve plasebo grupları arasında fark gözlenmemiştir (sırasıyla %56,2 ve %56,5). Klinik ya da laboratuvarda ortaya çıkan advers olaya bağlı ilacın bırakılma sıklığı, irbesartanla tedavi edilen hasta grubunda (%3,3), plasebo ile tedavi edilen hasta grubundan (%4,5) azdır. Advers olay insidansı doza (önerilen doz aralığında), cinsiyete, yaşa, ırka ya da tedavi süresine bağlı değildir.

**Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:**
Hipertansiyonu, tip 2 diyabeti, mikroalbüminürisi ve normal renal fonksiyonu olan hastalarda, hipertansiyon başlığı altında bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, ortostatik baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon, hastaların %0,5'inde (seyrek olarak) ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir.

1965 hastanın irbesartan ile tedavi edildiği plasebo-kontrollü çalışmalarda, aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği ve aşikar proteinürisi olan

diyabetik hipertansif hastalarda, hastaların %2'sinden fazlasında ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bildirilen advers reaksiyonlar yıldız (*) ile işaretlenmiştir.

Aşağıda listelenen advers etkilerin sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bunlara ek olarak, irbesartanın piyasaya çıkmasından bugüne kadar bildirilen advers reaksiyonlar listelenmiştir. Bu advers reaksiyonlar spontan raporlardan elde edilmiştir:

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**
Bilinmiyor: Anemi, trombositopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**
Bilinmiyor: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**
Bilinmiyor: Hiperkalemi, hipoglisemi

**Sinir sistemi hastalıkları:**
Yaygın: Baş dönmesi, ortostatik baş dönmesi*
Bilinmiyor: Vertigo, baş ağrısı

**Kulak ve iç kulak hastalıkları:**
Bilinmiyor: Tinnitus

**Kardiyak hastalıklar:**
Yaygın olmayan: Taşikardi

**Vasküler hastalıklar:**
Yaygın: Ortostatik hipotansiyon*
Yaygın olmayan: Yüzde kızarma

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**
Yaygın olmayan: Öksürük

**Gastrointestinal hastalıklar:**
Yaygın: Bulantı/kusma
Yaygın olmayan: Diyare, dispepsi/mide yanması
Seyrek: Bağırsak anjiyoödemi
Bilinmiyor: Tat değişikliği

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

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**
Bilinmiyor: Lökositoklastik vaskülit

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**
Yaygın: Kas-iskelet ağrısı*
Bilinmiyor: Artralji, miyalji, (bazı vakalarda artmış plazma kinaz seviyeleri ile birlikte), kas krampları

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**
Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda görülen böbrek fonksiyon bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4)

**Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar:**
Yaygın olmayan: Seksüel disfonksiyon

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

**Araştırmalar:**
Çok Yaygın: Hiperkalemi*, irbesartanla tedavi edilen hastalarda, plasebo grubuna kıyasla daha sık ortaya çıkmıştır. Mikroalbüminürisi ve normal böbrek fonksiyonu olan diyabetik, hipertansiyonlu hastalarda, hiperkalemi (≥ 5,5 mEq/L), 300 mg irbesartan grubunda %29,4 ve plasebo grubunda %22 oranında görülmüştür. Kronik böbrek yetmezliği ve aşikar proteinürisi olan diyabetik, hipertansiyonlu hastalarda, hiperkalemi (≥ 5,5 mEq/L) irbesartan grubundaki hastaların %46,3'ünde (çok sık) ve plasebo grubundaki hastaların %26,3'ünde görülmüştür.

Yaygın: İrbesartan ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla plazmadaki kreatin kinaz değerlerinde

anlamlı artışlar gözlenmiştir (%1,7). Bu artışların hiçbiri, klinik olarak tanı konulabilen kas iskelet sistemi olayları ile bağlantılı bulunmamıştır.

İrbesartanla tedavi edilen ve ilerlemiş diyabetik böbrek hastalığı bulunan hipertansiyonlu hastaların %1,7'sinde (sık), hemoglobin* düzeyinde klinik açıdan anlamlı olmayan bir düşme gözlenmiştir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
**Pediyatrik popülasyon:**
Yaşları 6 ile 16 arasında değişen, 318 hipertansiyonlu çocuk ve adölesanda yapılan randomize bir çalışmada, araştırmanın 3 hafta süreli çift-kör fazında aşağıdaki advers etkiler meydana gelmiştir:
Baş ağrısı (%7,9), hipotansiyon (%2,2), baş dönmesi (%1,9) , öksürük (%0,9)

Bu araştırmanın 26 haftalık açık-etiketli döneminde en yaygın gözlenen laboratuvar anormallikleri, ilacı kullanan çocukların %2'sinde ortaya çıkan yüksek CK (Kreatin Kinaz) düzeyleri ve kreatinin yükselmeleri (%6,5) olmuştur.

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: 0312 218 35 99).

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**
8 hafta boyunca günlük 900 mg'a kadar olan dozlarda ONESART alan yetişkinlerde toksisite görülmemiştir. Doz aşımının en sık rastlanan belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca doz aşımına bağlı bradikardi de görülebilir. İrbesartan ile doz aşımının tedavisine yönelik özel bir bilgi yoktur. Hasta yakından izlenerek, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
**5.1. Farmakodinamik özellikler**
Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin-II antagonistleri
ATC kodu: C09CA04

Etki mekanizması:
İrbesartan anjiyotensin-II reseptörlerinin AT1 alt tipinin potent, oral olarak aktif ve selektif antagonistidir. İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak $AT_1$ reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiyotensin-II ($AT_1$) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez. 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.

Klinik etkinlik:
Hipertansiyon:
İrbesartan, kalp atım hızını minimum düzeyde etkileyerek kan basıncını düşürür. Kan basıncındaki düşme, günde tek dozluk uygulamalar için 300 mg'ın üzerindeki dozlarda plato yapmaya eğilim ile birlikte doza bağlıdır. Günlük tek doz 150 mg ve 300 mg'lık uygulamalar ile elde edilen oturur ya da yatar pozisyondaki kan basıncı değerlerindeki düşme (uygulamadan 24 saat sonra) ortalama 8-13/5-8 mmHg (sistolik/diyastolik) olup, bu değerler plasebo ile elde edilenden daha yüksektir. Kan basıncındaki maksimum düşüşe, uygulamayı takiben 3-6 saat içinde ulaşılır ve en az 24 saat boyunca kan basıncı düşürücü etki korunur. 24 saatteki kan basıncı düşüşü, önerilen dozlarda alınan diyastolik ve sistolik cevapların doruk değerlerinin %60-70'dir. Tek doz 150 mg ile 24 saatte elde edilen ortalama ve kan basıncı değerleri, aynı toplam dozun günde 2 defada uygulanması ile elde edilen değerlerle eşdeğerdir.
İrbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi, tedavinin başlangıcından sonra 1-2 hafta içinde belirgin hale gelir ve 4-6 hafta içinde maksimum etkisine ulaşır. Antihipertansif etki uzun süreli tedavi boyunca devam eder. İrbesartan tedavisi kesildikten sonra, kan basıncı yavaş yavaş başlangıçtaki değerine döner. Rebound hipertansiyon görülmemiştir.

İrbesartanın tiyazid tipi bir diüretikle birlikte kullanımı sonucu kan basıncını düşürücü etkisi artar. Tek başına irbesartan ile yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda, günde tek doz irbesartan tedavisine düşük doz hidroklorotiyazid (12,5 mg) ilavesi ile kan basıncı değerlerinde 7-10/3-6 mmHg (sistolik/diyastolik) ek düşme sağlanır.

ONESART'ın etkinliği yaş veya cinsiyetten etkilenmez. Diğer renin-anjiyotensin sistemini etkileyen ilaçlarda olduğu gibi, siyah ırkta hipertansif hastalar irbesartan monoterapisine daha az cevap verirler. İrbesartanın düşük doz hidroklorotiyazid (örneğin günde 12,5 mg) ile

birlikte uygulanması siyah ırka ait hastalardaki antihipertansif cevabı beyaz ırk hastalarınkine yaklaştırır. Serum ürik asit veya üriner ürik asit sekresyonlarına klinik olarak önemli etkisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Yaşları 6 ile 16 arasında değişen, risk altındaki 318 (diyabetli, ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan) hipertansiyonlu çocuk ve adoölesanda, irbesartanın düşük (0,5 mg/kg), orta (1,5 mg/kg) ve yüksek (4,5 mg/kg) hedef titrasyon dozlarıyla kan basıncındaki düşüş, üç haftalık bir dönem boyunca incelenmiştir. Üç haftanın sonunda primer etkililik değişkeninde başlangıca nazaran görülen ortalama düşüş, oturur konumdaki sistolik kan basıncı için düşük doz ile, 11,7 mmHg; orta doz ile 9,3 mmHg ve yüksek doz ile 13,2 mmHg seviyesinde bulunmuştur. Bu dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Oturur konumdaki diyastolik kan basıncı için ayarlanmış ortalama değişiklik sırasıyla düşük doz ile, 3,8 mmHg; orta doz ile 3,2 mmHg ve yüksek doz ile 5,6 mmHg seviyesinde bulunmuştur. Bunu takiben hastaların aktif ilaç veya plasebo alacakları şekilde yeniden randomize edildikleri iki haftalık ilave bir dönem boyunca plasebo alan hastalarda oturur durumdaki sistolik kan basıncında 2,4, diyastolik kan basıncında 2,0 mmHg düzeyinde bir artış görülmüştür. İrbesartan alan hastalarda ise bütün dozlarda oturur durumdaki sistolik kan basıncında +0,1 ve diyastolik kan basıncında – 0,3 mmHg düzeyinde bir değişiklik tespit edilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.2.)

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:
"İrbesartan Diyabetik Nefropati Çalışması" (IDNT) irbesartanın kronik böbrek yetmezliği ve aşikar proteinürisi olan hastalardaki böbrek hastalığının ilerlemesini azalttığını göstermektedir. İrbesartan diyabetik nefropati çalışması (IDNT) ONESART, amlodipin ve plasebo arasında karşılaştırmalı olarak yapılmış çift kör, kontrollü, morbidite ve mortalite çalışmasıdır. Proteinüri ≥ 900 mg/gün ve serum kreatinin aralığı 1,0-3,0 mg/dl olan 1715 tip 2 diyabetik hipertansif hastada ONESART'ın böbrek hastalığının ilerleyişi ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine uzun dönemdeki etkileri (ortalama 2,6 yıl) incelenmiştir. ONESART 75 mg'dan idame dozu olan 300 mg'a kadar, amlodipin 2,5 mg'dan 10 mg'a kadar titre edilmiştir ve plasebo tolere edildiği gibi kullanılmıştır. Başlangıç sistolik kan basıncı 160 mmHg'nin üstünde olduğunda, önceden tanımlanan hedef kan basıncı olan ≤ 135/85 mmHg veya sistolik basınçta 10 mmHg'lık azalmaya ulaşabilmek için tüm tedavi gruplarındaki hastalar tipik olarak 2–4 arasında değişen antihipertansif ajan (diüretikler, beta blokörler, alfa blokörler gibi) kullanmıştır. Plasebo grubundaki hastaların %60'ı bu hedef kan basıncına ulaşırken irbesartan ve amlodipin grubundaki hastaların sırasıyla %76 ve %78'i bu hedef kan basıncına ulaşmıştır. İrbesartan, serum kreatininin iki katına çıkması, son dönem böbrek hastalığı veya tüm nedenlere bağlı mortaliteden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasının relatif riskini anlamlı olarak azaltmıştır. İrbesartan grubundaki hastaların yaklaşık %33'ü

birincil renal birleşik sonlanım noktasına ulaşmıştır. Plasebo grubunda bu oran %39, amlopidin grubunda %41'dir (plaseboya (p=0,024) karşı %20 relatif risk azalması ve amlodipine (p=0,006) karşı %23 relatif risk azalması). Birincil sonlanım noktasının birleşenleri tek tek değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalitede etki görülmezken, son dönem böbrek hastalığının azalmasında olumlu bir eğilim ve serum kreatininin iki katına çıkmasında anlamlı azalma gözlenmiştir.

Cinsiyet, ırk, yaş, diyabet süresi, başlangıç kan basıncı, serum kreatinini ve albümin atılımı oranı alt gruplar arasında tedavi etkisi açısından değerlendirilmiştir. Tüm tedavi grubunun sırasıyla %32 ve %26'sını oluşturan kadın ve siyah ırktan olanların oluşturduğu alt gruplarda güven aralığının dışında kalmasa da böbrek yararlanımı açık olmamıştır. Plasebo grubuna karşı irbesartan grubundaki kadınlarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü sıklığında artış ve erkeklerde ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü sıklığında azalma gözlenmiş olsa da ölümcül olan ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların oluşturduğu ikincil sonlanım noktasında tüm popülasyonu oluşturan üç grup arasında fark yoktur. Amlodipin tedavi grubu ile karşılaştırıldığında irbesartan tedavi grubunda kadınlarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme sıklığı artmıştır. Tüm popülasyonda kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatma ise azaltılmıştır. Kadınlardaki bu bulgular tam olarak açıklanmamıştır.

İrbesartanın "Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hipertansif Hastalarda Mikroalbüminüri Üzerine Etkisi" Çalışması (IRMA 2), 300 mg dozunda irbesartanın, mikroalbüminürili hastalarda aşikar proteinüriye ilerleyişi geciktirdiğini göstermiştir. IRMA 2, tip 2 diyabetli, mikroalbüminürili (30-300 mg/gün) ve normal böbrek fonksiyonu olan (serum kreatinini ≤ 1,5 mg/dl erkeklerde ve < 1,1 mg/dl kadınlarda) 590 hastanın alındığı plasebo kontrollü, çift kör bir morbidite çalışmasıdır. Çalışmada ONESART'ın klinik (aşikar) proteinüriye ilerleyişteki uzun dönemli (2 yıl) etkileri araştırılmıştır (üriner albümin atılım hızı (UAER) > 300 mg/gün ve UAER başlangıç değerlerinden en az %30 artış). Önceden belirlenen hedef kan basıncı ≤ 135/85 mmHg'dır. Hedef kan basıncına ulaşabilmek için başka hipertansif ajanlar da (ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri haricinde) eklenmiştir. Tüm tedavi gruplarında benzer kan basıncı değerlerine ulaşılırken, aşikar proteinüri olan sonlanım noktasına plasebo (%14,9) veya 150 mg irbesartan grubuna (%9,7) kıyasla 300 mg irbesartan grubunda daha az hasta (%5,2) ulaşmıştır. Plasebo (p=0,0004) grubuyla karşılaştırılınca yüksek dozda relatif risk azalması %70'dir. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) eşlik eden bir iyileşme tedavinin ilk üç ayında gözlenmemiştir. Klinik proteinüriye ilerleyişteki yavaşlama en erken 3 ayda belirginleşmiş ve 2 yıllık süre boyunca devam etmiştir. ONESART 300 mg grubunda (%34) normoalbüminüriye gerileme (<30 mg/gün) plasebo grubundan (%21) daha sık olmuştur.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
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 blokerleriyle 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 sonlanımlar 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 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 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.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Emilim: İrbesartan, oral yoldan uygulamayı takiben iyi absorbe edilir; ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60-80'dir. İrbesartanın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez.

Dağılım: Plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır, kanda bağlanma oranı ise dikkate alınmayacak kadar düşüktür. Dağılım hacmi 53-93 litredir. $^{14}C$ işaretli irbesartanın oral veya intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolaşan radyoaktif maddenin %80-85'i değişmemiş irbesartandır.

Biyotransformasyon: İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjügasyonu ve oksidasyon

yollarıyla 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.

Eliminasyon: Total plazma ve böbrek klerensleri sırasıyla 157-176 ve 3-3,5 ml/dakika arasındadır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü ortalama 11-15 saattir. Günde tek doz uygulamaya başlandıktan sonra, 3 gün içinde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşır. Günde tek doz olarak tekrarlanan uygulamalarda irbesartanın plazmada sınırlı miktarda (< % 20) biriktiği kaydedilmiştir.
İrbesartan ve metabolitleri hem safra hem de böbrek yoluyla vücuttan atılırlar. $^{14}C$ işaretli irbesartanın oral ya da intravenöz uygulanmasını takiben, radyoaktif maddenin yaklaşık % 20'si idrarda ve kalanı feçeste bulunur. Dozun %2'den daha az oranı idrar ile değişmeden atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: İrbesartan 10-600 mg terapötik doz aralığında doğrusal ve doz ile orantılı farmakokinetik özellikler gösterir. Önerilen maksimum dozun iki katına karşılık gelen 600 mg dozunda, oral emilimde orantılı olandan daha düşük bir artış gözlenmiştir; bunun mekanizması bilinmemektedir. Oral yoldan uygulamayı takiben 1,5-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**
Böbrek yetmezliği:
İrbesartanın farmakokinetiği, böbrek bozukluğu olan ya da hemodiyalize giren hastalarda anlamlı derecede değişmemiştir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ve orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda, irbesartanın farmakokinetiği anlamlı derecede değişmez. Ciddi karaciğer sirozu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
İrbesartanın farmakokinetik özellikleri, 23 hipertansif çocuk üstünde yapılan bir çalışmayla incelenmiştir. Hastalara 4 hafta süreyle (2 mg/kg) günde tek doz veya multipl doz şeklinde ve maksimum günlük doz 150 mg olacak şekilde irbesartan verilmiştir. 23 çocuktan 21 tanesinin (12 yaşın üstünde olan on iki çocuk ve yaşı 6 ile 12 arasında olan dokuz çocuk) erişkinlerle farmakokinetik özellikler açısından kıyaslanabilir olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar çocuklardaki $C_{maks}$, eğri altındaki alan (EAA) ve klerens hızlarının, günde 150 mg irbesartan alan erişkinlerle kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir. Günde tek doz şeklinde

tekrarlayıcı şekilde uygulanmasıyla, irbesartanın plazmada sınırlı bir (%18) birikime uğradığı gözlenmiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı kişilerde (65 yaş ve üzeri) irbesartanın EAA ve Cmaks değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) bir şekilde daha yüksektir. Ancak, terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir.

Diğer:
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.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**
Klinik olarak uygun dozlarda verilen irbesartanın anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesine yol açtığına dair veri yoktur. Klinik dışı güvenlilik çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda ≥250 mg/kg/gün ve makaklarda ≥100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerini (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşürdüğü gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda (≥500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan hipotansif etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, makaklarda ≥ 10 mg/kg/gün). Bütün bu değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Renal jukstaglomerüler hücrelerin hiperplazi/hipertrofisi, insanlara uygulanan terapötik dozlardaki irbesartanla ilişkili gibi görünmemektedir.

Mutajenite, klastojenite ya da karsinojeniteyi gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Erkek ve dişi sıçanlarda, en yüksek dozda ölüm de dahil olmak üzere parental toksisiteye neden olan oral irbesartan dozlarında bile (50mg/kg/günden 650 mg/kg/güne kadar) fertilite ve üreme performansı etkilenmemiştir. Korpora lutea, implantlar ya da canlı fetüslerin sayısı üzerinde anlamlı etki gözlenmemiştir. İrbesartan yavruların sağ kalım, gelişim veya üremesini etkilememiştir. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar sıçan ve tavşan fetüslerinde radyoaktif etiketli irbesartan tespit edildiğini göstermektedir. İrbesartan emziren sıçanların sütüne geçer.

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetüslarında 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.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon
Kroskarmellloz sodyum
Mikrokristalin selüloz (E460)
Maltoz
Susuz kolloidal silika
Magnezyum stearat (E572)
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol (E1521)

### 6.2. Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 90 film tablet içeren Alüminyum folyo - şeffaf PVC/PVDC blister ve karton kutu ambalaj.

### 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe / İstanbul
Telefon : (0216) 398 10 63

Faks : (0216) 398 10 20

**8. RUHSAT NUMARASI**
2015/737

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 04.09.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**