

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİMİTEN PLUS 160 mg/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Valsartan	160 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	31,34 mg
Lesitin (soya (E322))	0,4375 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.

LİMİTEN PLUS 160 mg/12,5mg film kaplı tablet, kırmızı-kahve renkte, bikonveks, oblong film kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisi.

LİMİTEN PLUS, kan basıncı monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalardaki hipertansiyonun tedavisinde endikedir. Bu sabit doz kombinasyonu, ikinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen LİMİTEN PLUS dozu, günde 1 film kaplı tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik olarak uygun olduğunda 80 mg valsartan /12.5 mg hidroklorotiyazid veya 160 mg valsartan/12.5 mg hidroklorotiyazid ya da 320 mg valsartan/12.5 mg hidroklorotiyazid kullanılabilir. Gerektiğinde 160 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid veya 320 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid kullanılabilir. Maksimal antihipertansif etki, 2-4 hafta içerisinde görülür.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi >30 ml/dakika) dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Safra kökenli olmayan, kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon: LİMİTEN PLUS'ın çocuklardaki güvenilirliği ve etkinliği gösterilmemiştir.

Geriatrik popülasyon: 65 yaş veya üzerindeki hastalarda, valsartanın etkinliği ve güvenliğinde bir fark gözlenmemiştir. Ancak bu popülasyonda, tedavide daha fazla hassasiyet gösterilmesi göz ardı edilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Valsartan, hidroklorotiyazid, diğer sülfonamidler veya LİMİTEN PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

Şiddetli karaciğer bozukluğu, safra sirozu ve kolestaz.

Anüri, şiddetli böbrek yetersizliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika).

Tedaviye cevap vermeyen hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemi.

Gut hastalığı.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum elektrolit değişiklikleri

Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlar LİMİTEN PLUS ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleriyle tedavi gören hastalarda hipokalemi bildirilmiştir. Serum potasyumunun sık aralıklarla izlenmesi önerilir.

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretik tedavisi ile ilişkili hiponatremi ve hipokloremik alkaloz bildirilmiştir. Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, idrarla atılan magnezyum miktarını artırır ve hipomagnezemiye neden olabilirler.

Tiyazid grubu diüretikler ile kalsiyum atılımı azalır ve bu hiperkalsemiye neden olabilir. Paratiroid fonksiyonu için yapılan testlerden önce tiyazidler kesilmelidir.

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar

Yüksek doz diüretik kullananlarda olduğu gibi ileri derecede sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalarda LİMİTEN PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. LİMİTEN PLUS ile tedaviye başlanmadan önce, mevcut sodyum ve/veya hacim açığı düzeltilmelidir.

Hipotansiyon görülürse hasta sırtüstü yatırılmalı ve gerekirse intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Kan basıncı stabilize olduktan sonra, tedaviye devam edilebilir.

Böbrek arter stenozu

Bir veya her iki böbrek arterinde stenoz mevcut olan hastalarda ya da böbrek arterinde stenoz gelişmiş olan, tek böbrekli hastalarda LİMİTEN PLUS 'ın güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmemiştir.

Böbrek bozukluğu

Böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi > 30 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer bozukluğu

Kolestazi olmayan, hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak, LİMİTEN PLUS dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer hastalığı, hidroklorotiyazid farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik yapmaz.

Sistemik lupus eritematozus

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklerin sistemik lupus eritematozus aktif duruma geçirebildiği veya şiddetlendirebildiği bildirilmiştir.

Diğer metabolizma bozuklukları

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, glukoz toleransını değiştirebilir; kolesterol, trigliserit ve ürik asit düzeylerini yükseltebilir.

Sodyum uyarısı

LİMİTEN PLUS her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Lesitin (soya) uyarısı

LİMİTEN PLUS lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antihipertansif ilaçlar ile birlikte kullanılması, antihipertansif etkisini artırabilir.

Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlarla birlikte dikkatle ve serum potasyum düzeyleri sık aralıklarla izlenerek kullanılmalıdır.

ADE inhibitörleri ve tiyazid grubu diüretikler ile birlikte kullanılması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında reversible artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Valsartan ile lityumun

birlikte kullanılması konusunda herhangi bir deneyim olmadığından, böyle bir uygulama sırasında serum lityum konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.

Valsartan ile monoterapi sırasında aşağıdaki ilaçlarla, klinik önemi olan herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir: Simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol indometasin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid.

LİMİTEN PLUS'ın tiyazid komponentine bağlı olarak, aşağıdaki ilaç etkileşimleri görülebilir:

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, kûrar türevlerinin etkisini güçlendirir.

Salisilik asit türevleri, indometasin gibi nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların birlikte kullanılması, LİMİTEN PLUS'ın tiyazid komponentinin diüretik ve antihipertansif etkilerini zayıflatabilir. Aynı zamanda mevcut hipovolemi, akut böbrek yetersizliğini başlatabilir.

Potasyum atılmasına yol açan diüretikler (kaliüretikler), kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karboneksolon, penisilin G ve salisilik asit türevleri, diüretiklerin hipokalemik etkilerini artırabilir.

İstenmeyen etki olarak gelişebilen, tiyazidlere bağlı hipokalemi veya hipomagnezemi, digitalise bağlı kalp aritmilerinin başlamasını kolaylaştırabilir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ajanların dozlarının yeniden ayarlanmasına ihtiyaç doğabilir.

Birlikte hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklerin kullanılması, allopurinole karşı gelişecek aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını yükseltebilir, amantadine bağlı advers etkilerin gelişme riskini artırabilir, diazoksitin hiperglisemik etkisini şiddetlendirebilir ve siklofosfamid, metotreksat gibi sitotoksik ilaçların böbreklerden atılmasını azaltabilir ve bunların miyelosupressif etkilerini güçlendirebilir.

Atropin, biperiden gibi antikolinerjik ilaçlar, gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızında azalma nedeniyle, tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir.

Literatürde, hidroklorotiyazid ve metildopanın birlikte kullanılmasından kaynaklanan hemolitik anemi vakaları vardır.

Kolestiramin (anyon deęiřtirici reçine), tiyazid grubu diüretiklerin emilimini azaltır.

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklerin D vitamini veya kalsiyum tuzlarıyla birlikte verilmesi, serum kalsiyumundaki yükselmeyi artırabilir.

Birlikte siklosporin kullanılması, hiperürisemi ve gut-tipi komplikasyon gelişme riskini artırabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar gibi, dong quai, ephedra, yohimbin, ginseng ve sarımsak preparatları ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Alkol, kan basıncının daha fazla düşmesine ve/veya baş dönmesine veya bayılmaya neden olabilir. Bu nedenle, LİMİTEN PLUS'ın alkolle kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonel/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Anjiyotensin II antagonistlerinin etki mekanizması nedeniyle, fetus için bir risk olacağı göz ardı edilemez. Gebeliğin ikinci ve son üç aylık dönemlerindeki kadınlara anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi-RAAS üzerinde etkili spesifik bir ilaç grubu) verilmesi sonucu bu bileşiklere *in utero* maruz kalmasının, gelişmekte olan fetusa zarar verdiği ve fetus ölümlerine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca retrospektif verilerde, gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı potansiyel doğum defektleri riski ile ilişkilendirilmiştir. Hidroklorotiyazidin de

dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklere intrauterin olarak maruz kalınmasına fetal veya neonatal trombositopeni eşlik eder ve erişkinlerde görülen diğer advers reaksiyonlarla birlikte görülebilir. İstemeyerek valsartan kullanan gebe kadınlarda spontan düşük, oligohidramniyon ve yeni doğan renal bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle LİMİTEN PLUS, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) doğrudan etkili diğer bütün ilaçlar gibi, gebelik veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır (bakınız Kontrendikasyonlar). RAAS üzerinde etkili bir ilaç reçete eden hekimler, gebe kalma potansiyeli olan kadınlara bu gruptaki ilaçların gebelik süresince ortaya çıkabilecek potansiyel risklerini konusunda bilgi vermelidirler.

Tedavi sırasında gebelik fark edilecek olursa, LİMİTEN PLUS kullanımı mümkün olan en kısa zamanda durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Valsartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sıçanlarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir.

Hidroklorotiyazid anne sütünde LİMİTEN PLUS'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

LİMİTEN PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Üreme yeteneđi üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, araç veya makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun ilaç güvenliği, 4300'den fazla sayıda hastada değerlendirilmiştir. Advers etkiler, genellikle hafif ve geçici olmuştur.

Toplam 7616 hastanın katıldığı kontrollü 3 çalışmada, 4372 hasta valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanmıştır. Valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu

ile tedavide görülen advers etki insidansı, plasebo ile görülene benzer bulunmuştur. İlaç ile ilgili olup olmadığına bakılmaksızın valsartan ve hidroklorotiyazid kullanımı sırasında görülen ve insidansı %1 ya da daha yüksek olan advers etkiler, aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Tablo 1

	Valsartan/HCTZ (%) N=4372 †	Plasebo (%) N=262
Baş ağrısı	3.7	14.5
Sersemlik	3.5	3.8
Yorgunluk	2.4	1.9
Nazofarenjit	1.6	1.5
Üst solunum yolu enfeksiyonu	1.2	3.4
Öksürük	1.2	0.8
Diyare	1.1	1.1
Artralji	1.0	1.1
Sırt ağrısı	1.2	2.7

† Valsartan 80, 160 mg ve 320 mg ile HCTZ 12.5 ve 25 mg'ın tüm kombinasyonlarını kapsar.

‡ Nazofarenjit farenjiti ve riniti kapsar.

HCTZ= Hidroklorotiyazid

%1'in altında olan diğer istenmeyen etkiler karın ağrısı, üst karın ağrısı, anksiyete, artrit, asteni, bronşit, akut bronşit, göğüs ağrısı, sersemlik, dispepsi, dispne, ağız kuruluğu, erektil disfonksiyon, gastroenterit, hiperhidrozis, hipoastezi, hipokalemi, hipotansiyon, nezle, uykusuzluk, kas spazmları, kaslarda gerginlik, bulantı, nazal konjestiyon, boyun ağrısı, ödem, periferik ödem, orta kulak iltihabı, ekstremitelerde ağrı, palpasyon, parestezi, faringolarinal ağrı, polakiüri, preksi, sinüs konjestiyonu, sinüzit, uyku hali, ligament zedelenmesi, taşikardi, kulak çınlaması, üriner kanal enfeksiyonu, vertigo, viral enfeksiyon, bulanık görme, görme bozukluğudur. Bu etkilerin tedavi ile nedensel ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Piyasaya verildikten sonra elde edilen veriler, çok ender olgularda anjiyoödem, döküntü, kaşıntı ve serum hastalığı ve vaskülit dahil diğer aşırı duyarlılık/alerjik reaksiyonlar göstermiştir. Granülositik filtrasyon ile hidroklorotiyazid tarafından indüklenmiş pulmoner ödem ve alveolar membranlarda IgG depolanmasının görüldüğü birkaç vaka da bildirilmiştir. Non-kardiyojenik pulmoner ödem hidroklorotiyazide karşı ender olarak gelişen idiyosenkratik reaksiyon ile immünolojik olarak ilgili olabilir.

Sıklıklar řu şekilde tanımlanır: 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Bronşit, akut bronşit, nezle, sinüzit, viral enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Nötropeni

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Serum hastalığı da dahil diğer aşırı duyarlılık / alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uykusuzluk, uyku hali

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Orta kulak iltihabı, kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Palpitasyon, taşikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum sistemi bozuklukları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Dispne, nazal konjestiyon, faringolarinal ağrı, sinüs konjestiyonu

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, gastroenterit, bulantı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Parestezi

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, kaşıntı, hiperhidrozis

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Artrit, göğüs ağrısı, kas spazmları, kaslarda gerginlik, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, ligament zedelenmesi

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Üriner kanal infeksiyonu, polakiüri

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni, erektil disfonksiyon, ağız kuruluğu, ödem, periferik ödem, hipoastezi, preksi

Laboratuvar bulguları

Serum potasyumunda %20'den daha fazla artış saptanan hasta oranları, valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu kullananlarda %3.7, plasebo kullananlarda %3.1 olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Plasebo verilen kontrollü klinik çalışmalarda, valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu alan hastaların sırasıyla %0.4 ve %6.3'ünde kreatinin ve kan üre azotu (BUN) seviyelerinde sırasıyla %1.9 ve %14.7 yükselme gözlenmiştir.

Plasebo verilen hastaların %0.4'üne karşı, valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %0.1'inde nötropeni gözlenmiştir.

Valsartan

Valsartan monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalarda çalışma ilacıyla nedensel ilişkisine bakılmaksızın görülen diğer ilave advers etkiler:

İnsidansı %1'den düşük olanlardır (libido azalması, akut böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon değerlerinde geçici yükselmeler).

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, çoğu zaman valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonundakinden daha yüksek dozlarda olmak üzere, yıllardan beri yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hidroklorotiyazid dahil tiyazid grubu diüretik monoterapisi alan hastalarda aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Elektrolitler ve metabolik bozukluklar:

(Bkz . Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Diğerleri:

Yaygın olarak:

Ürtiker ve deri döküntülerinin diğer formları, iştah kaybı, hafif bulantı ve kusma, alkolün, sedatiflerin veya anesteziklerin etkisiyle şiddet kazanabilen ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon

Seyrek olarak:

Fotosensitizasyon, karında sıkıntı hissi, kabızlık, ishal kolestaz veya sarılık, kalpte aritmiler, baş ağrısı, sersemlik, uyku bozuklukları, depresyon, pareteziler, görme bozuklukları, bazen purpurayla birlikte olmak üzere trombositopeni.

Çok seyrek olarak:

Nekrotizan vaskülit ve toksik epidermal nekroliz, lupus eritematozus benzeri deri reaksiyonları, derideki lupus eritematozusun reaktivasyonu, pankreatit, lökopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, aşırı duyarlık reaksiyonları, pnömonit ve akciğer ödemi dahil solunum sorunları.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

LİMİTEN PLUS ile doz aşımı konusunda herhangi bir deneyim olmamakla birlikte, bu gibi vakalarda beklenecek başlıca belirti bilinç bulanıklığı, dolaşım kollapsı ve/veya şoka yol

açabilen belirgin hipotansiyondur. Eğer hasta ilacı yeni almışsa kusturulmalıdır. Aksi takdirde intravenöz yoldan serum fizyolojik infüzyonu uygulanır.

Valsartan plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlandığından, hemodiyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaz, hidroklorotiyazid ise diyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (valsartan)-diüretikler (hidroklorotiyazid) kombinasyonudur.

ATC kodu: C09D A03

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktif hormonu, ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiyotensin I(AT₁)'den meydana getirilen anjiyotensin II (AT₂)'dir. Anjiyotensin II çeşitli dokuların hücre membranlarındaki spesifik reseptörlere bağlanır. Özellikle kan basıncının hem doğrudan, hem de dolaylı yoldan düzenlenmesi olmak üzere, çok çeşitli fizyolojik etkilere sahip olan anjiyotensin II, güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle doğrudan pressör cevaba yol açar. Ayrıca vücutta sodyum tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını teşvik eder.

Valsartan, ağızdan alındığında aktif olan, spesifik bir anjiyotensin II (Ang II) reseptör antagonistidir. Özellikle, kendisinin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt tipi üzerinde selektif etki gösterir. AT₁ reseptörünün Valsartan ile blokajını takiben artan plazma Ang II düzeyleri, bloke olmamış AT₂ reseptörünü uyarabilir ve bu durum da AT₁ reseptörünün etkisini dengeliyor gibi görünmektedir. AT₁ reseptöründe hiçbir kısmi agonist etkisi olmayan valsartanın bu reseptöre olan afinitesi, AT₂ reseptörüne olanın yaklaşık 20.000 katıdır.

Valsartan, aynı zamanda kininaz II adıyla da bilinen, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren ve bradikininini parçalayan bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. Bradikininle ilgili yan etkilerin güçlenmesi, valsartan tedavisi sırasında beklenmez. Valsartanın bir ADE inhibitörü ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, valsartan ile tedavi edilen hastalarda kuru öksürük görülme sıklığının, ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak ($p < 0.05$) az olduğu gözlenmiştir (sırasıyla % 7.9'a karşı % 2.6).

ADE inhibitör tedavisi süresince kuru öksürük öyküsü olan hastalar ile yapılan bir klinik çalışmada, öksürük bildirilen valsartan alan hastaların %19.5'i ve tiyazid diüretigi alan hastaların % 19.0'ı, ADE inhibitör tedavisi görenlerin % 68.5'i ile karşılaştırılmıştır (p <0.05).

Valsartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler düzenlemede önemli oldukları bilinen iyon kanallarına bağlanmaz ya da bunları bloke etmez.

Hipertansiyon hastalarına valsartan verilmesi sonucunda, nabız hızı değişmeksizin kan basıncı azalır.

Hastaların çoğunda, bir tek oral doz uygulamasını takiben, 2 saat içinde antihipertansif etki başlar ve 4 ila 6 saat içinde kan basıncındaki azalma en üst noktaya erişir. Antihipertansif etki dozun verilmesinden sonra 24 saat boyunca devam eder. Tekrarlanan dozlar kullanıldığı zaman, maksimal kan basıncı azalması, hangi doz kullanılırsa kullanılsın genellikle 2-4 hafta içerisinde elde edilir ve uzun süreli tedavi sırasında aynı şekilde devam eder. Valsartanın hidroklorotiyazid ile birlikte kullanılması, kan basıncında önemli bir ilave azalma sağlar.

Tiyazid grubu diüretikler öncelikle, renal distal tübülde etkilidir. Böbrek korteksinde, tiyazidlerin diüretik ve distal tübülde NaCl transportu üzerindeki inhibe edici etkilerini göstermek üzere öncelikle bağlandığı, afinitesi yüksek bir reseptörün mevcut olduğu gösterilmiştir. Tiyazid grubu diüretikler, NaCl ortak taşıyıcısını inhibe ederek etki gösterirler; burada olasılıkla klorür iyonunun geri emildiği noktası için kompetisyona girerek elektrolit geri-emilim mekanizmasının etkilenmesi söz konusudur: böylece doğrudan etkiyle sodyum ve klorür iyonlarının atılması yaklaşık eşit miktarlarda artırılır; dolaylı olarak da diüretik etki plazma hacmini azaltarak, plazma renin aktivitesinin ve aldosteron salgısının artmasına, idrar ile daha fazla potasyum kaybına ve serum potasyum düzeyinin azalmasına yol açar. Renin-aldosteron bağlantısını kuran, angiotensin II'dir; bu nedenle tiyazid grubu bir diüretikle birlikte bir angiotensin II reseptör antagonistinin verilmesi, bu diüretiklerin kullanımı ile ilişkili potasyum kaybını önleme eğilimi gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Valsartanla birlikte verilen hidroklorotiyazidin sistemik biyoyararlanımı %30 kadar azalır. Valsartan kinetiği ise, hidroklorotiyazidin birlikte verilmesinden belirgin şekilde etkilenmez. Kontrollü klinik çalışmalar bu kombinasyonun, her bir etkili maddenin ayrı ayrı verilmesine veya plaseboya kıyasla daha fazla antihipertansif etkiye sahip olduğunu gösterdiğinden, gözlenmiş olan bu etkileşim, valsartan ve hidroklorotiyazidin kombine kullanımını etkilemez.

Valsartan

Emilim:

Absorbe edilen miktar oldukça değişken olduğu halde, ağızdan alınan valsartan hızla emilir, ancak emilen miktar çok değişken olabilir. Valsartan için ortalama mutlak biyoyararlanım %23'dür. Valsartan yemeklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisi altındaki alan (EAA değeri) %48 kadar azalır, ama dozdan 8 saat sonraki plazma valsartan konsantrasyonları bakımından, ilacı aç karnına ve tok karnına alan gruplar arasında fazla bir fark yoktur. Ancak EAA değerindeki bu azalmaya, terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez.

Dağılım:

Valsartan, başlıca serum albümini olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%94-97) bağlanır. Kararlı durumdaki dağılım hacmi düşüktür (yaklaşık 17 litre). Plazma klerensi, karaciğerden geçen kan miktarı (saatte yaklaşık 30 litre) göz önünde tutulduğunda nispeten yavaştır (saatte yaklaşık 2 litre).

Biyotransformasyon:

Valsartan, çok üslü bir yıkılma kinetiğine sahiptir ($t_{1/2}$ alfa < 1 saat ve $t_{1/2}$ beta yaklaşık 9 saat). Plazma klerensi, karaciğerden geçen kan miktarı (saatte yaklaşık 30 litre) göz önünde tutulduğunda nispeten yavaştır (saatte yaklaşık 2 litre).

Eliminasyon:

Emilen valsartan dozunun %70'i dışkı ve %30'u idrarla, başlıca değişikliğe uğramamış şekilde vücuttan uzaklaştırılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Valsartanın farmakokinetiği, test edilen doz aralığında lineerdir. Tekrarlanan kullanımda valsartanın farmakokinetiğinde değişiklik olmaz ve günde tek doz alındığında, pek az birikime neden olur. Erkeklerdeki ve kadınlardaki plazma konsantrasyonlarının benzer olduğu gözlenmiştir.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Ağızdan alınan hidroklorotiyazid, hızla emilir (t_{maks} yaklaşık 2 saattir); süspansiyon ve tablet formülasyonlarının emilim karakteristikleri birbirine benzer. Hidroklorotiyazidin yemeklerle birlikte alınmasının, açlık durumuna kıyasla sistemik biyoyararlanımı artırdığından söz eden yayınlar kadar, azalttığından söz eden yayınlar da vardır. Ancak bu etkiler hafiftir ve klinikte önemi azdır.

Dağılım:

Dağılım ve emilim kinetikleri genellikle, terminal yarı-ömrün 6-15 saat arasında değiştiği bir bi-eksponansiyel azalma kinetiği şeklinde tarif edilmiştir.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid biyotransformasyona uğramaz, fakat böbrekte hızla elimine olur.

Eliminasyon:

Oral hidroklorotiyazidin mutlak biyoyararlanımı %60-80'dir; emilen dozun >%95'i değişmemiş olarak idrarla; yaklaşık %4'ü ise bir hidroliz ürünü olan 2-amino-4-kloro-*m*-benzendisülfonamid olarak vücuttan uzaklaştırılır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Terapötik alanda ortalama EAA artışı lineer olup kullanılan dozla orantılıdır. Tekrarlanan doz kullanımında hidroklorotiyazid kinetiği değişmez ve günde tek doz şeklindeki kullanımda birikim minimaldir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik:

Bazı yaşlı hastalardaki valsartanın sistemik varlığının, gençlere kıyasla biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir, ama bunun klinikte önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Sınırlı veriler hidroklorotiyazidin sistemik klirensinin, ileri yaştaki hem sağlıklı hem de hipertansif kişilerde, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla azaldığı izlenimini vermektedir.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30-70 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) olan ve diyaliz uygulanan hastalarda valsartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Valsartan, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu yüzden, diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Buna karşılık, hidroklorotiyazid vücuttan diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Hidroklorotiyazidin renal klerensinde pasif filtrasyon ve böbrek tübülleri içerisine aktif sekresyon söz konusudur. Vücuttan neredeyse tamamı böbrek yoluyla uzaklaştırılan bir bileşikten beklendiği üzere, böbrek fonksiyonu hidroklorotiyazid kinetiği üzerinde belirgin etkiye sahiptir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (n=6) ila orta (n=5) şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan bir farmakokinetik çalışmada, valsartanın plazmada kalış süresinin, sağlıklı gönüllülerdekinin yaklaşık iki katı olduğu bulunmuştur. Valsartanın şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması konusunda herhangi bir veri yoktur.

Karaciğer hastalığı, hidroklorotiyazid farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemez ve bu hastalarda hidroklorotiyazid dozunun azaltılmasının gerekli olduğu düşünülmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Çeşitli hayvan türlerinde valsartan, hidroklorotiyazid ve valsartan + hidroklorotiyazid kullanılarak yapılan ve ilaç emniyetini araştıran çeşitli klinik-öncesi çalışmalarda, sistemik toksisiteye veya hedef-organ toksisitesine ait hiçbir kanıt rastlanmamıştır. Sıçanlarda yüksek doz (100:31.25 - 600:187.5 mg/kg) valsartan + hidroklorotiyazid, eritrosit parametrelerinde (sayı, hemoglobin, hematokrit) azalmaya ve böbrek hemodinamiğinde değişiklik kanıtlarının (plazma üre düzeyinde orta-ileri derecede yükselme, plazma potasyum ve magnezyum düzeylerinde artış, idrar hacminde ve idrara çıkan elektrolitlerde hafif bir artış, en yüksek

dozlarda minimal-hafif túbüler bazofili ve afferent arteriol hipertrofisi) ortaya çıkmasına neden olmuştur. Marmosetlerde (30:9.375-400:125 mg/kg) yine benzer değişiklikler, özellikle yüksek dozlarda olmak üzere, daha şiddetli bir şekilde belirmiş ve nefropati sonucu üre ve kreatinin düzeyleri yükselmiştir.

Her iki türde de renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi görülmüştür. Bütün bu değişiklikler, valsartan + hidroklorotiyazid kombinasyonunun özellikle marmosetlerde olmak üzere, uzun süreli hipotansiyona yol açmak bakımından aditif değil de sinerjik nitelikteki farmakolojik etkisine bağlanmıştır (bu kombinasyonun hipotansif etkisi, valsartan monoterapisindeki yaklaşık 10 katıdır). Valsartan + hidroklorotiyazidin insanlardaki terapötik dozlarında, renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi herhangi bir öneme sahip gözükmemektedir. Klinik-öncesindeki başlıca ilaç emniyeti bulguları, aralarında etkileşim kanıtı olmaksızın sinerjik etki sergileyen 2 bileşiğin farmakolojik etkisine bağlanmıştır. İki bileşiğin klinikteki etkileri aditif karakterdedir ve sözü edilen klinik-öncesi bulguların herhangi bir klinik önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Valsartan + hidroklorotiyazid kombinasyonunun mutajen, klastojen ve karsinojen etki olasılıkları, 2 bileşik arasında herhangi bir etkileşim kanıtı bulunmaması nedeniyle test edilmemiştir. Ancak valsartan ve hidroklorotiyazid mutajen, klastojen ve karsinojen etki bakımından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve negatif sonuç alınmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Starch RX 1500

Krospovidon

Sodyum hidrojen karbonat

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Opadry II 85G34784 (içeriği: lesitin (soya (E322)), makrogol/PEG 3350, titanyum dioksit (E171), FD&C Blue # 2/ indigo karmin alüminyum lak (E132), kırmızı demir oksit (E172ii), polivinil alkol ve talk)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 98 film kaplı tablet içeren, PVC / Alü blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 8

Güngören / İSTANBUL

Telefon: (0 212) 481 76 41

Faks : (0 212) 481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

244/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ