

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİMİTEN PLUS® 80 mg/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken maddeler:

Valsartan	80 mg
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya)	0,22 mg
----------------	---------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

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 tedavisi 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:

LİMİTEN PLUS besinlerle birlikte ya da tek başına su ile birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda, Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR) ≥ 30 ml/dakika olan hastalar için doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle, GFR < 30 ml/dak olan böbrek yetmezliği hastalarında LİMİTEN PLUS kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz, 80 mg'ı aşmamalıdır. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez. Valsartan bileşeni nedeniyle şiddetli karaciğer yetmezliği ya da safra sirozu ve kolestazi bulunan hastalarda LİMİTEN PLUS kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4. ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon: LİMİTEN PLUS'ın güvenlik ve etkililik verilerinin olmaması sebebiyle 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Valsartan, hidroklorotiyazid, diğer sülfonamid kökenli tıbbi ürünler veya LİMİTEN PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Gebelikte veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazda,
- Şiddetli renal yetmezlikte (kreatinin klirensi < 30 ml/dk), anüride,
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemide
- LİMİTEN PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum elektrolit değişiklikleri:

Valsartan

Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlar LİMİTEN PLUS ile birlikte tavsiye edilmemektedir. Uygun şekilde potasyum takibi yapılmalıdır.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid dahil tiyazid diüretikler ile tedavi altında hipokalemi bildirilmiştir. Sık serum potasyumu takibi önerilir.

Hidroklorotiyazid dahil tiyazid diüretiklerle tedavi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz ile ilişkilendirilmiştir. Hidroklorotiyazid dahil tiyazidler, magnezyumun idrarla atılımını artırarak hipomagnezemiye neden olabilir. Tiyazid diüretikler kalsiyum atılımını azaltır. Bu hiperkalsemi ile sonuçlanabilir.

Diüretik tedavisi alan herhangi bir hastada olduğu gibi, uygun aralıklarla serum elektrolitlerinin periyodik tayini yapılmalıdır.

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar:

Hidroklorotiyazid dahil olmak üzere tiyazid diüretik alan hastalar sıvı ya da elektrolit dengesizliği ile ilgili klinik belirtiler açısından gözlenmelidir.

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, sadece önceden var olan sodyum ve/veya hacim açığı düzeltme yapıldıktan sonra kullanılmalıdır aksi durumda tedaviye yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Şiddetli kronik kalp yetmezliği/ post-miyokardiyal infarktüsü ya da renin-anjiyotensinaldosteron sisteminin stimülasyonu ile ilgili başka rahatsızlıkları olan hastalar:

Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olabilecek hastalarda (örneğin şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalar) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokörleri ile tedavi oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadir vakalarda akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle ilgili ilişkili bulunmuştur. Kalp yetmezliği ya da post-miyokardiyal infarktüsü olan hastaların değerlendirmesi, her zaman böbrek fonksiyonu değerlendirmesini de kapsamalıdır. Şiddetli kronik kalp yetmezliği olan hastalarda LİMİTEN PLUS kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Bu nedenle, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu nedeniyle, LİMİTEN PLUS uygulamasının böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla da ilişkili olma olasılığı dışlanamamaktadır. LİMİTEN PLUS bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek arter stenozu:

Bir veya her iki böbrek arterinde stenoz mevcut olan hastalarda ya da böbrek arterinde stenoz gelişmiş olan, tek böbrekli hastalarda kandaki üre ve kreatinin düzeyleri yükselebileceğinden LİMİTEN PLUS kullanılmamalıdır.

Primer hiperaldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin sistemlerinin aktif durumda olmaması nedeniyle, LİMİTEN PLUS ile tedavi edilmemelidir.

Aortik ve mitral kapakçık stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati:

Diğer tüm vazodilatatörlerde olduğu gibi, aortik ve mitral kapakçık stenozu ya da hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatisi (HOCM) olan hastalarda özel dikkat gerekmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≥ 30 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 4.2.). Böbrek yetmezliği olan hastalarda LİMİTEN PLUS kullanılırken serum potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Böbrek transplantasyonu:

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda LİMİTEN PLUS'ın güvenli kullanımı ile ilgili olarak herhangi bir deneyim mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Kolestazın eşlik etmediği, hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2). Tiazidler, sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatik komaya neden olacağından karaciğer fonksiyon bozukluğu veya progresif karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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.

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

Anjiyoödem:

Valsartan ile tedavi edilmiş hastalarda, larinks ve glotisin şişmesi dahil olmak üzere solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya yüz, dudaklar, farinks ve/veya dilin şişmesine neden olan anjiyoödem bildirilmiştir; bu hastaların bazıları, ADE inhibitörleri dahil olmak üzere diğer ilaçlarla da anjiyodem yaşamıştır. LİMİTEN PLUS anjiyodem geliştiren hastalarda acilen bırakılmalıdır ve bu hastalara LİMİTEN PLUS yeniden uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Sistemik lupus eritematozus:

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

Diğer metabolik bozukluklar:

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, glukoz toleransını değiştirebilir; kolesterol ve trigliserit düzeylerini yükseltebilir. Diyabetik hastalarda insülin ya da oral hipoglisemik ajanlarda doz ayarlamaları gerekebilir.

Bilinen kalsiyum metabolizması bozukluklarının olmadığı durumlarda, tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltarak serum kalsiyum düzeylerinde aralıklı ve hafif artışlara neden olabilir. Belirgin hiperkalsemi altta yatan hiperparatiroidizmin göstergesi olabilir. Paratiroid fonksiyonu için yapılan testlerden önce tiyazidler kesilmelidir.

Işığa duyarlılık (fotosensitivite):

Tiyazid diüretiklerin kullanımında ışığa duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında ışığa duyarlılık reaksiyonu meydana geldiği takdirde tedavinin durdurulması önerilir. Diüretiđin yeniden uygulanması gerekli görüldüğü takdirde, güneşe ya da suni UVA'ya (ultraviole ışınlarına) maruz kalan bölgelerin korunması önerilir.

Gebelik:

Anjiyotensin II Reseptör blokörleri (AIIRA'lar) tedavisine gebelik sırasında başlanmamalıdır. AIIRA tedavisine devam edilmesinin mutlaka gerekli görüldüğü durumlar haricinde, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için güvenlik profili kanıtlanmış alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik saptandığında, AIIRA tedavisi derhal kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Genel:

Diğer anjiyotensin II reseptör blokörlerine daha önce aşırı duyarlılık göstermiş olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Alerjisi ve astımı olan hastalarda hidroklorotiyazide aşırı duyarlılık reaksiyonlarının meydana gelme olasılığı daha yüksektir.

Koroidal efüzyon, miyop ve sekonder akut dar açılı glokom:

Bir sülfonamid olan hidroklorotiyazid, görme alanı defekti beraberinde koroidal efüzyon, akut geçici miyop ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanan idiyosenkratik reaksiyonla ilişkilendirilmiştir. Semptomlar arasında görsel keskinlik azalmasının akut olarak başlaması veya göz ağrısı bulunmaktadır ve genellikle ilacın başlamasını takiben saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen dar açılı glokom, kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir.

Ana tedavi, hidroklorotiyazid tedavisinin bir an önce sonlandırılmasıdır. Göz içi basınç kontrol altına alınamadığı takdirde hemen tıbbi veya cerrahi tedavi gerekebilmektedir. Akut dar açılı glokom oluşumundaki risk faktörleri arasında sülfonamide veya penisiline karşı alerji öyküsü bulunmaktadır.

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).

Akut solunum toksisitesi:

Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, LİMİTEN PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

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

Eşzamanlı kullanım önerilmez

Valsartan hidroklorotiyazid

Lityum: Lityumun ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya tiyazid grubu diüretikler ile birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarda geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Lityum klirensi tiyazitler ile azaldığından, LİMİTEN PLUS ile lityum toksisitesi riskinin artabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, eşzamanlı kullanım sırasında serum lityum konsantrasyonlarının dikkatle izlenmesi önerilir.

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanım

Diğer antihipertansif ilaçlar: LİMİTEN PLUS, diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkisini artırabilir [örn. guanitidin, metildopa, beta blokörler, vazodilatörler, kalsiyum kanal

blokörleri, ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve direkt renin inhibitörleri (DRI)].

Pressör aminler (örneğin noradrenalin, adrenalin) : LİMİTEN PLUS, noradrenalin gibi uyarıcı aminlere yanıtı azaltabilir. Bu etkinin klinik anlamı belirsizdir ve kullanım önünde bir engel oluşturmak açısından yetersizdir.

Seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri (COX-2 İnhibitörleri) dahil inflamatuvar ajanlar (NSAID): Anjiyotensin II reseptör blokörleri NSAID ile eşzamanlı uygulandığında, antihipertansif etkinin hafiflemesi yönünde bir etki ortaya çıkabilir. Ayrıca hacim-açığı olan (diüretik tedavi alanlar dahil) yaşlı hastalarda veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda eşzamanlı anjiyotensin II reseptör blokörleri ve NSAID kullanımı böbrek fonksiyonlarının kötüleşme riskini artırabilir. Dolayısıyla, LİMİTEN PLUS ve eşzamanlı olarak NSAID alan hastaların tedavisine başlarken veya modifiye ederken böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi önerilmektedir.

Valsartan

ARB, ADEI veya aliskiren ile Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) ikili blokajı: Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADEinhibitörleri, 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).

Eşzamanlı kullanım önerilmez

Potasyum: 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.

- Taşıyıcılar: İnsan karaciğer dokusu ile yapılan *in vitro* çalışmadan elde edilen bulgular, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1 ve hepatik akış taşıyıcısı MRP2'nin bir substratı olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Alım taşıyıcısı (rifampin, siklosporin) veya akış taşıyıcısı (ritonavir) inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama valsartana sistemik maruziyeti artırabilir. Bu tür ilaçlarla eşzamanlı tedavi başlatılırken veya sonlandırılırken uygun dikkat gösterilmelidir.

- Valsartan ile monoterapi sırasında aşağıdaki ilaçlarla, klinik önemi olan herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir: Simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol indometasin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin ve indometasin, LİMİTEN PLUS'ın hidroklorotiyazid bileşeni ile etkileşime girebilir (bkz. hidroklorotiyazid ile ilişkili etkileşimler).

Hidroklorotiyazid

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanım

İskelet kası gevşeticileri: Hidroklorotiyazid dahil tiyazidler, kürar türevleri gibi iskelet kası gevşeticilerinin etkisini artırabilir.

Serum potasyum düzeyini etkileyen tıbbi ürünler: Hidroklorotiyazidin hipokalemik etkisi, kaliüretik diüretikler, kortikosteroidler, laksatifler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G, salisilik asit ve türevlerinin birlikte uygulanmasıyla artabilir.

Bu tıbbi ürünler hidroklorotiyazid-valsartan kombinasyonu ile birlikte reçete edilecekse, potasyum plazma düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Torsades de pointese neden olabilecek tıbbi ürünler: Hipokalemi riski nedeniyle, hidroklorotiyazid, torsades de pointesi indükleyebilecek tıbbi ürünlerle, özellikle Sınıf Ia ve Sınıf III antiaritmikler ve bazı antipsikotiklerle ilişkili olduğunda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Serum sodyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünler: Diüretiklerin hiponatremik etkisi antidepresanlar, antipsikotikler, antiepileptikler gibi ilaçların eşzamanlı uygulamasıyla artabilir. Bu ilaçların uzun vadeli uygulamasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Antidiyabetik ajanlar: Herhangi bir tiyazid ile tedavi glukoz toleransını etkileyebilir. İnsülinin veya oral antidiyabetik ajanların dozajını ayarlamak gerekebilir. Hidroklorotiyazide bağlı olası fonksiyonel böbrek yetmezliğiyle indüklenen laktikasidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır. Dijitalis glikozidleri: İstenmeyen etki olarak gelişebilen, tiyazidlere bağlı hipokalemi veya hipomagnezemi, digitalise bağlı kalp aritmilerinin başlamasını kolaylaştırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfünpirazon ve allopurinol): Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebileceğinden, ürikozürük ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid ya da sülfünpirazon dozunun artırılması gerekebilir. Tiyazid diüretiklerin (hidroklorotiyazid dahil) eşzamanlı uygulaması, allopurinole karşı aşırı hassasiyet reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Amantadin: Tiyazid diüretiklerin (hidroklorotiyazid dahil) eşzamanlı uygulaması amantadinin advers etki riskini yükseltebilir.

Sitotoksik ajanlar (mesela siklofosamid, metotreksat): Tiyazid diüretikleriyle eşzamanlı uygulanması sitotoksik ajanların böbreklerden atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkileri artabilir.

Antikolinerjik ajanlar ve mide hareketini etkileyen diğer tıbbi ürünler: Tiyazid-tipi diüretiklerin biyoyararlanımı antikolinerjik ajanlarla (mesela atropin, biperiden) artabilir.

Muhtemelen bunun nedeni gastrointestinal motilitenin ve mide boşalma hızının azalmasıdır. Tam tersine sisaprid gibi prokinetik ilaçlar tiyazid-tipi diüretiklerin biyoyararlanımını azaltabilir.

İyon değiştirici reçineler: Hidroklorotiyazid dahil tiyazid diüretiklerinin emilimi, kolestiramin veya kolestipol ile azalmaktadır. Bununla birlikte, hidroklorotiyazid ve reçine dozajı ayarlanarak reçinenin uygulanmasından en az dört saat önce veya 4-6 saat sonra hidroklorotiyazid uygulanması etkileşim ihtimalini minimum seviyeye indirecektir.

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

Siklosporin: Siklosporin ile birlikte kullanılması, hiperürisemi ve gut-tipi komplikasyon gelişme riskini artırabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid-tipi diüretikleriyle eşzamanlı kullanım tübüler kalsiyum yeniden emilimini artırarak hiperkalsemiye (örn., hiperparatiroidizm, malignite veya D vitamini aracılı rahatsızlıklar) yol açabilir.

Diazoksit: Tiyazid diüretikleri diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Beta blokörler: Hidroklorotiyazid dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerin beta blokörlerle eş zamanlı kullanımı, hiperglisemi riskini artırabilir.

Metildopa: Literatürde, hidroklorotiyazid ve metildopanin birlikte kullanılmasından kaynaklanan hemolitik anemi vakaları vardır.

Alkol, barbitüratlar veya narkotikler: Tiyazid-tipi diüretikleriyle eşzamanlı alkol, barbitüratlar veya narkotikler kullanımı (örn., direkt vazodilatasyon aktivitesi veya sempatik merkezi sinir sistemi aktivitesini azaltarak) ortostatik hipotansiyonu artırabilir.

İyotlu kontrast madde:

Diüretikle indüklenen dehidrasyon durumunda, özellikle de yüksek dozlarda iyotlu ürün kullanımıyla, akut böbrek yetmezliği riski artmaktadır. Uygulamadan önce hastalar rehidrate edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalara, LİMİTEN PLUS tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları ve hamile kalma riski var ise veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına bilgi vermeleri önerilmektedir.

İlacın gebelik ve emzirme dönemindeki güvenliliği ile ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri (AIIRA'lar) gebeliğin ilk trimesteri sırasında kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). AIIRA'ların kullanımı gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimestresinde ADE inhibitörlerine maruziyetin ardından teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; ancak riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Anjiyotensin II Reseptör İnhibitörleri (AIIRA'lar) ile riske ilişkin kontrollü epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte, bu ilaç sınıfı için benzer riskler mevcut olabilir.

AIIRA tedavisine devam edilmesinin mutlaka gerekli görüldüğü durumlar haricinde, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için güvenlik profili kanıtlanmış alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Tedavi sırasında gebelik fark edilecek olursa, LİMİTEN PLUS kullanımı mümkün olan en kısa zamanda durdurulmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterlerde AIIRA tedavisine maruziyetin insan fetotoksisitesini (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramnios, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 5.3).

AIIRA'lara gebeliğin ikinci trimestresinden itibaren maruz kalınırsa, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrol edilmesi önerilir.

Anneleri AIIRA almış olan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid

Gebelik sırasında, özellikle de ilk trimester sırasında hidroklorotiyazid kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentadan geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizmasına dayanarak, ikinci ve üçüncü trimester sırasında hidroklorotiyazid kullanımı feto-plasental perfüzyonu tehlikeye atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinde bozulma gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilir.

Laktasyon dönemi

Valsartan'ın emzirme döneminde kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi mevcut değildir. Hidroklorotiyazid anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle LİMİTEN PLUS'ın laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Özellikle yenidoğanın ya da prematüre bebeklerin emzirilmesi sırasında, emzirmede kullanım için güvenlik profilinin daha iyi olduğu kanıtlanmış alternatif tedaviler tercih edilebilir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Valsartanın ya da hidroklorotiyazidin insan fertilité üzerindeki etkilerine dair bilgiler bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, valsartanın ya da hidroklorotiyazidin fertilité üzerindeki etkilerine işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİMİTEN PLUS'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç veya makine kullanılırken, zaman zaman baş dönmesi ya da bitkinlik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Plasebo ile karşılaştırıldığında valsartan + hidroklorotiyazid ile daha sık meydana gelen, klinik çalışmalarda bildirilmiş advers ilaç reaksiyonları ve laboratuvar bulguları sistem organ sınıfına göre aşağıda sunulmaktadır. Bireysel olarak verilen her bir bileşenle meydana geldiği bilinen, fakat klinik çalışmalarda gözlenmemiş advers reaksiyonlar, valsartan/hidroklorotiyazid tedavisi sırasında meydana gelebilir.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık olan başta olmak üzere sıklığa göre aşağıdaki standart terim kullanılarak sıralanmaktadır: 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 (mevcut veriler kullanılarak hesaplanamaz).

Her bir sıklık gruplaması içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sıralanmaktadır.

Valsartan/hidroklorotiyazid:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi

Bilinmiyor: Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük

Bilinmiyor: Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Diyare

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji.

Çok seyrek: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Bozulmuş böbrek fonksiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Serum ürik asit düzeyinde artış, serum bilirubin ve serum kreatinin düzeyinde artış, hipokalemi, hiponatremi, kan üre azotunda yükselme, nötropeni.

Bireysel bileşenlerle ilgili ilave bilgiler:

Bireysel bileşenlerin birisi ile daha önce bildirilmiş advers reaksiyonlar, klinik çalışmalar ya da pazarlama sonrası dönemde gözlenmemiş olsa bile LİMİTEN PLUS'ın da potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Valsartan:**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Hemoglobinde azalma; hematokritte azalma; trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil diğer aşırı duyarlılık/alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon değerlerinin yükselmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyodem, büllöz dermatit, deri döküntüsü, prurit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid, uzun yıllardır yaygın olarak ve sıklıkla LİMİTEN PLUS ile uygulananlardan daha yüksek dozlarda reçete edilmektedir. Hidroklorotiyazid dahil olmak üzere tiyazid diüretikler monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

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

Seyrek: Kimi zaman purpura ile birlikte trombositopeni

Çok seyrek: Lökopeni, agranülositoz, kemik iliği yetmezliği ve hemolitik anemi

Bilinmiyor: Aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipokalemi, yüksek dozlarda kan lipidlerinde artış

Yaygın: Hiponatremi, hipomagnezemi ve hiperürisemi

Seyrek: Hiperkalsemi, hiperglisemi, glikozüri ve diyabetik metabolik durumun ağırlaşması

Çok seyrek: Hipokloremik alkolozis

Psikiyatrik hastalıklar:

Seyrek: Depresyon, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, baş dönmesi ve parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Bilinmiyor: Koroidal efüzyon, akut açı kapanması glokomu

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak aritmileri

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Postüral hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4), Pnömonit ve pulmoner ödem dahil solunum sıkıntısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Azalmış apetit (iştahsızlık), hafif mide bulantısı ve kusma.

Seyrek: Gastrointestinal rahatsızlık, kabızlık ve ishal.

Çok seyrek: Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: İntrahepatik kolestaz ya da sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker ve diğer deri döküntüsü formları

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu

Çok seyrek: Nekrotizan vaskülit ve toksik epidermal nekroliz, kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozus reaktivasyonu

Bilinmiyor: Eritem multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Pireksi, asteni

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).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Valsartan ile doz aşımı bilinç bulanıklığı, dolaşım kollapsı ve/veya şoka yol açabilen belirgin hipotansiyonla sonuçlanabilir. Ayrıca, hidroklorotiyazid bileşeninin doz aşımına bağlı olarak şu belirti ve semptomlar ortaya çıkabilir: bulantı, somnolans, hipovolemi, kardiyak aritmiler ve kas spazmlarıyla ilişkili elektrolit bozuklukları.

Tedavi:

Terapötik tedbirler, yutma zamanına ve semptomların tipine ve şiddetine bağlıdır; birincil öncelik dolaşım durumunun stabilizasyonu olmalıdır.

Hipotansiyon görüldüğü takdirde, hasta sırt üstü yatırılmalı ve tuz ve hacim desteği hızla verilmelidir.

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 reseptör blokörleri (valsartan)-diüretikler (hidroklorotiyazid)

ATC kodu: C09DA03

Valsartan+hidroklorotiyazid ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda serum potasyumunda doza bağlı düşüşler meydana gelmiştir. Serum potasyumunda azalma, 12,5 mg hidroklorotiyazid verilenlere kıyasla 25 mg hidroklorotiyazid verilen hastalarda daha sık meydana gelmiştir. Valsartan/hidroklorotiyazid ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, hidroklorotiyazidin potasyum düşürücü etkisi, valsartanın potasyum tutucu etkisiyle hafifletilmiştir.

Valsartanın hidroklorotiyazid ile kombinasyonunun kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerindeki faydalı etkileri şu anda bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hidroklorotiyazid ile uzun vadeli tedavinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azalttığını göstermiştir.

Valsartan

Valsartan, ağızdan alındığında aktif olan, spesifik bir anjiyotensin II (Ang II) reseptör blokörüdür. 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 bradikininin parçalayan bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. ADE üzerinde hiçbir etkisi olmadığından ve bradikinin veya P maddesi potansiyalizasyonu söz konusu olmadığından, anjiyotensin II reseptör blokörlerinin öksürük ile ilişkili olması olası değildir. 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 % 2,6'ya karşı % 7,9). ADE inhibitor tedavisi süresince kuru öksürük öyküsü olan hastalar ile yapılan bir klinik çalışmada, valsartan alan hastaların % 19,5'i ve tiyazid diüretigi alan hastaların % 19'unda öksürük görülürken, ADE inhibitor tedavisi görenlerin % 68.5'inde öksürük görülmüştür. ($p < 0,05$).

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 tedavisinde aynı şekilde devam eder. Valsartanın hidroklorotiyazid ile birlikte kullanılması, kan basıncında önemli bir ilave azalma sağlar.

Valsartanın aniden kesilmesi, rebound hipertansiyon veya diğer olumsuz klinik olaylarla ilişkilendirilmemiştir.

Tip 2 diyabetli ve mikroalbuminüri hipertansif hastalarda, valsartanın idrarla albümin atılımını azalttığı gösterilmiştir. MARVAL (Valsartan ile Mikro Albüminüri Azaltma)

çalışmasında, mikroalbuminüri (valsartan: 58 µg/dak; amlodipin: 55,4 µg/dak), normal veya yüksek kan basıncına ve korunmuş böbrek fonksiyonuna sahip (kan kreatinini <120 µmol/l) 332 tip 2 diyabetli hastada (ortalama yaş: 58; 265 erkek) amlodipine (5-10 mg/günde bir) karşı valsartan (80-160 mg/günde bir) ile idrar albümin atılımındaki (UAE) azalma değerlendirilmiştir. 24. haftada, UAE, her iki grupta benzer kan basıncı düşüşü oranlarına rağmen valsartan ile %42 (-24,2 µg/dak; %95 CI: -40,4 ila -19,1) ve amlodipin ile yaklaşık %3 (-1,7 µg/dak; %95 CI: -5,6 ila -14,9) azalmıştır (p<0,001). Valsartan Proteinüri Azaltma (DROP) çalışmasında, tip 2 diyabetli, albuminüri (ortalama=102 µg/dak; 20-700 µg/dak) ve böbrek fonksiyonu korunmuş (ortalama serum kreatinini = 80 µmol/l) 391 hipertansif hastada (BP=150/88 mmHg) valsartanın UAE'yi azaltmadaki etkililiği daha detaylı incelenmiştir. Hastalar 3 doz valsartan dozundan birine (160, 320 ve 640 mg/gün) randomize edilip 30 hafta tedavi edilmiştir. Çalışmanın amacı, tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda UAE'yi azaltmak için optimum valsartan dozunu belirlemektir. 30. haftada, UAE'deki yüzde değişim valsartan 160 mg ile başlangıça göre %36 (%95 CI: %22 ila 47) ve valsartan 320 mg ile %44 (%95 CI: %31 ila 54) oranında anlamlı olarak azalmıştır. 160-320 mg valsartanın, tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda UAE'de klinik olarak anlamlı azalmalar sağladığı sonucuna varılmıştır.

Diğer: renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili 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 blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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

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

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve 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 diabetes 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.

Hidroklorotiyazid

Tiyazid grubu diüretikler öncelikle, renal distal tübülde etkilidir. Böbrek korteksinde, tiyazidlerin diüretik etkilerini ve distal tübülde NaCl transportu üzerindeki inhibe edici etkilerini göstermek üzere öncelikle bağlandığı, afinitesi yüksek bir reseptörün mevcut olduğu gösterilmiştir. Tiyazid grubu diüretikler, Na⁺Cl⁻ 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 blokörünün verilmesi, bu diüretiklerin kullanımı ile ilişkili potasyum kaybını önleme eğilimi gösterir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR; Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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:

Tek başına valsartanın oral uygulamasını takiben, valsartanın pik plazma konsantrasyonlarına 2-4 saat içinde ulaşılmaktadır. Valsartan için ortalama mutlak biyoyararlanım %23'tür. Gıdalar, valsartan maruziyetini (EAA ile ölçüldüğü üzere) yaklaşık %40 ve pik plazma konsantrasyonunu (C) yaklaşık %50 azaltır ama dozdan 8 saat sonraki plazma valsartan konsantrasyonları, ilacı aç karnına ve tok karnına alan gruplar arasında benzerdir. EAA değerindeki bu azalmaya, terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez ve bu nedenle valsartan aç veya tok karnına verilebilir.

Dağılım:

Valsartan, başlıca serum albümini olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%94-97) bağlanır. İntravenöz uygulamadan sonra valsartanın kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 17 litredir ve valsartanın dokulara kapsamlı bir şekilde dağılmadığına işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

Valsartan yüksek oranda biyotransformasyona uğramaz; yalnızca dozun %20'si metabolitler olarak geri kazanılmaktadır. Plazmada düşük konsantrasyonlarda bir hidroksi metaboliti tanımlanmıştır (valsartan'ın EAA'nin %10'undan daha az). Bu metabolit farmakolojik olarak inaktiftir.

Eliminasyon:

Valsartan, çok üslü bir yıkılma kinetiğine sahiptir ($t_{1/2}$ alfa < 1 saat ve $t_{1/2}$ beta yaklaşık 9 saat). Valsartan temelde dışkı (dozun yaklaşık %83'ü) ve idrar (dozun yaklaşık %13'ü) yoluyla, büyük oranda değişmemiş ilaç olarak atılır. İntravenöz uygulamayı takiben, valsartanın plazma klirensi yaklaşık 2 L/s'tir ve renal klirensi 0,62 L/s'tir (total klirensin yaklaşık %30'u). Valsartanın yarı ömrü 6 saattir.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Oral doz sonrasında hidroklorotiyazidin emilimi hızlıdır (Tmax yaklaşık 2 saat). Ortalama EAA'daki artış, terapötik aralıkta doğrusal ve dozla orantılıdır. Eğer varsa, gıdanın hidroklorotiyazid emilimi üzerindeki etkisi çok az klinik öneme sahiptir. Oral uygulama sonrasında hidroklorotiyazidin mutlak biyoyararlanımı yüzde 70 olarak bulunmuştur.

Dağılım:

Görünen dağılım hacmi 4-8 L/kg olarak bulunmuştur. Dolaşımdaki hidroklorotiyazid başta serum albümin olmak üzere serum proteinlerine bağlıdır (%40-70). Hidroklorotiyazid aynı zamanda plazmadaki seviyesinin üç misli kadar seviyede eritrositlerde birikmektedir.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid, ağırlıklı olarak değişmemiş ilaç olarak elimine edilir. Hidroklorotiyazid terminal eliminasyon fazında ortalama 6 ila 15 saat arasındaki yarılanma ömrü ile plazmadan atılmaktadır. Tekrarlayan dozlarda hidroklorotiyazid kinetiği değişmemiştir ve günde bir kere uygulandığında birikim minimal seviyededir. Emilen dozun yüzde 95'ten fazlası değişmemiş bileşik olarak idrarla atılmaktadır. Renal klirens, renal tübüle pasif filtrasyon ve aktif sekresyondan oluşur.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Ortalama EAA artışı doğrusaldır ve terapötik aralıkta dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Glomerüler Filtrasyon Hızı 30-70 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30 ml/dakika) ve diyaliz uygulanan hastalarda valsartan-hidroklorotiyazid kombinasyonunun 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. Böbrek yetmezliği durumunda, hidroklorotiyazidin ortalama doruk plazma seviyeleri ve EAA değerleri artmaktadır ve idrarla atılım hızı azalmaktadır. Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazid EAA değerinde 3 kat artış gözlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda EAA'da 8 kat artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

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.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Oral uygulamadan sonra valsartan-hidroklorotiyazid kombinasyonunun potansiyel toksisitesi, sıçanlarda ve marmosetlerde altı aya kadar süren çalışmalarda araştırılmıştır. İnsanda terapötik doz kullanımını dışlayacak herhangi bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Kronik toksisite çalışmalarında kombinasyonun ürettiği değişikliklere büyük olasılıkla valsartan bileşeni neden olmuştur. Toksikolojik hedef organ böbrektir, reaksiyon marmosette sıçandan daha belirgindir. Kombinasyon muhtemelen değişen renal hemodinamik yoluyla böbrek hasarına yol açmıştır (sıçanlarda 30 mg/kg/gün valsartan + 9 mg/kg/gün hidroklorotiyazid ve marmosetlerde 10 + 3mg/kg/günden itibaren tübüler bazofili ile nefropati, plazma üre, plazma kreatinin ve serum potasyumunda artışlar, idrar hacminde ve idrar elektrolitlerinde artışlar). Sıçandaki bu dozlar mg/m² bazında valsartan ve hidroklorotiyazid için maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 0,9 ve 3,5 katını temsil eder. Marmosetteki bu dozlar, mg/m² bazında valsartan ve hidroklorotiyazid için maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 0,3 ve 1,2 katını temsil eder. (Hesaplamalar, 25 mg/gün hidroklorotiyazid ile kombinasyon halinde 320 mg/gün oral valsartan dozunu ve 60 kg'lık bir hastayı varsaymaktadır.)

Valsartan – hidroklorotiyazid kombinasyonunun yüksek dozları, eritrosit indekslerinde (sıçanlarda 100 + 31 mg/kg/gün ve marmosetlerde 30 + 9 mg/kg/günden itibaren eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit) düşümlere neden olmuştur. Sıçandaki bu dozlar, mg/m² bazında valsartan ve hidroklorotiyazidin maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 3 ve 12 katını temsil eder. Marmosetteki bu dozlar, mg/m² bazında valsartan ve hidroklorotiyazid için önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) sırasıyla 0,9 ve 3,5 katını temsil eder. (Hesaplamalar, 25 mg/gün hidroklorotiyazid ile kombinasyon halinde 320 mg/gün oral valsartan dozunu ve 60 kg'lık bir hastayı varsaymaktadır).

Marmosetlerde mide mukozasında hasar gözlenmiştir (30 + 9 mg/kg/günden itibaren). Kombinasyon ayrıca böbrekte afferent arteriyollerin hiperplazisine yol açmıştır (sıçanlarda 600 + 188 mg/kg/gün ve marmosetlerde 30 + 9 mg/kg/günde). Marmosette bu dozlar mg/m² bazında valsartan ve hidroklorotiyazidin maksimum önerilen insan dozu (MRHD) sırasıyla 0,9 ve 3,5 katını temsil eder. Sıçandaki bu dozlar mg/m² bazında valsartan ve hidroklorotiyazidin maksimum önerilen insan dozu (MRHD) sırasıyla 73 ve 18 katını temsil eder. (Hesaplamalar, 25 mg/gün hidroklorotiyazid ile kombinasyon halinde 320 mg/gün oral valsartan dozunu ve 60 kg'lık bir hastayı varsaymaktadır).

Yukarıda bahsedilen etkilerin, yüksek valsartan dozlarının farmakolojik etkilerinden (renin üreten hücrelerin uyarılmasıyla, anjiyotensin II'nin indüklediği renin salınımı inhibisyonunun bloke edilmesi) kaynaklandığı görülmektedir ve ayrıca ADE inhibitörleri ile ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların, insanlarda valsartanın terapötik dozlarının kullanımıyla hiçbir ilgisi olmadığı görülmektedir.

Valsartan – hidroklorotiyazid kombinasyonu, iki madde arasında herhangi bir etkileşim kanıtı olmadığından mutajenite, kromozomal kırılma veya kanserojenisite açısından test edilmemiştir. Bununla birlikte, bu testler valsartan ve hidroklorotiyazid ile ayrı ayrı

gerçekleştirilmiş ve mutajenite, kromozomal kırılma veya karsinojenisite kanıtı ortaya koymamıştır.

Sıçanlarda, gebeliğin ve emzirmenin son günlerinde valsartanın maternal olarak toksik dozları (600 mg/kg/gün), yavrularda daha düşük sağkalım, daha düşük kilo alımı ve gelişmede gecikmeye (kulak kepçesi ayrılması ve kulak kanalı açılması) yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.6). Sıçanlardaki bu dozlar (600 mg/kg/gün), mg/m² bazında maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 18 katıdır (hesaplamalarda, 320 mg/günlük bir oral doz ve 60 kg'lık bir hasta varsayılmaktadır). Sıçanlarda ve tavşanlarda valsartan/hidroklorotiyazid ile benzer bulgular görülmüştür. Sıçan ve tavşanlarda valsartan/hidroklorotiyazid ile yapılan embriyo-fetal gelişim (Bölüm II) çalışmalarında teratojenisiteye dair bir kanıt bulunmamıştır; bununla birlikte, maternal toksisite ile ilişkili fetotoksisite gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Starch RX 1500

Krospovidon

Sodyum bikarbonat

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Kaplama maddeleri (Opadry II Yellow 85G32297):

Siyah demir oksit (E172i)

Lesitin (soya (E322))

Polietilen glikol

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172iii)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 98 film kaplı tablet içeren, PVC / Alü folyo 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

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Telefon : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

243/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 14.05.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ