KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALTALİD PLUS 320 mg/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valsartan	320 mg
Klortalidon	25 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (FP)	290 mg
Laktoz granül	206 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Sarı renkli, oblong, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VALTALİD PLUS hipertansiyon tedavisinde endikedir.

VALTALİD 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 şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen VALTALİD PLUS dozu, günde 1 film kaplı tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik olarak uygun olduğunda 80 mg valsartan/12,5 mg klortalidon veya 160 mg valsartan/12,5 mg klortalidon ya da 320 mg valsartan/12,5 mg klortalidon kullanılabilir. Gerektiğinde 160 mg valsartan/25 mg klortalidon veya 320 mg valsartan/25 mg klortalidon kullanılabilir. Maksimal antihipertansif etki, 2-4 hafta içerisinde görülür.

Uygulama şekli:

Tercihen kahvaltı saatlerinde günde tek doz olmak üzere ağızdan kullanım içindir. Yemekten bağımsız olarak su ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥30 mL/dakika) dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Klortalidon bileşeni nedeniyle VALTALİD PLUS anürisi olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.3.,4.4. ve 5.2.) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR < 30 mL/dk) VALTALİD PLUS kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3,4.4. ve 5.2.).
Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda klortalidonun en düşük etkin dozu önerilir.

Karaciğer yetmezliği:
Kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz, valsartan 80 mg'ı aşmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği ya da safra sirozu ve kolestazı bulunan hastalarda VALTALİD PLUS kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3,4.4. ve 5.2).

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

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş veya üzerindeki hastalarda, valsartanın etkililiği ve güvenliliğinde bir fark gözlenmemiştir. Yaşlı hastalarda, emilim aynı olmasına rağmen, klortalidonun eliminasyonu sağlıklı genç erişkinlere göre daha yavaştır. Bu nedenle, önerilen yetişkin dozajında bir azalma gerekli olabilir. İleri yaştaki hastaları klortalidon ile tedavi ederken yakın tıbbi gözlem gereklidir. Bu popülasyonda, tedavide daha fazla hassasiyet gösterilmesi gerektiği göz ardı edilmemelidir. Yaşlı hastalar için klortalidonun en düşük etkin dozu tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Valsartan, klortalidon, diğer sülfonamid kökenli tıbbi ürünler ve VALTALİD Plus'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlıkta,
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6),
- Anürisi olan hastalarda, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) varsa
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazda,
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemide (gut öyküsü, ve ürik asit taşı varlığında),
- Tedavi edilmemiş Addison hastalığı,
- Eş zamanlı lityum tedavisinde,
- Anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus (Tip 2 diyabet) veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1) kontrendikedir.

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 VALTALİD PLUS ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, yeni başlayan hipokalemiyi hızlandırabilir ya da önceden mevcut hipokalemiyi şiddetlendirebilir. Tiyazid diüretikleri,

örneğin tuz kaybettirici nefropatiler ve böbrek fonksiyonunun prerenal (kardiyojenik) bozukluğu gibi ilerlemiş potasyum kaybının bulunduğu koşullara sahip hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Eğer hipokalemiye klinik bulgular eşlik ediyor ise (Örn. kas zayıflığı, parezi ya da EKG değişiklikleri) VALTALİD PLUS kullanımına son verilmelidir. Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklere başlamadan önce hipokaleminin ve eşlik eden hipomagnezeminin düzeltilmesi tavsiye edilir. Potasyum ve magnezyum serum konsantrasyonları periyodik olarak kontrol edilmelidir. Tiyazid diüretiklerini kullanmakta olan tüm hastalar, elektrolit dengesizlikleri (özellikle potasyum) açısından izlenmelidir.

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, yeni başlayan hiponatremi ve hipokloremik alkalozu hızlandırabilir ya da önceden mevcut hiponatremiyi şiddetlendirebilir. İzole vakalarda nörolojik belirtilerin (bulantı, progresif oryantasyon bozukluğu) eşlik ettiği hiponatremi gözlemlenmiştir. Serum sodyum konsantrasyonlarının düzenli takibi tavsiye edilir.

Tüm tiyazid diüretikleri gibi, klortalidonun başlattığı kaliürezis doza bağımlıdır ve miktarı kişiden kişiye değişkenlik gösterir. 25-50 mg/gün ile serum potasyum konsantrasyonlarındaki düşme ortalama 0.5 mmol/l'dir. Özellikle dijitalize hastalarda serum elektrolit düzeyleri periyodik olarak tespit edilmelidir.

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

Kalp yetmezliği ya da post-miyokardiyal infarktüsü olan hastaların değerlendirmesi, her zaman böbrek fonksiyonu değerlendirmesini de kapsamalıdır.

Hiperkalemi:
Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz ikameleri veya potasyum seviyelerini artırabilecek diğer ajanlarla (heparin, vb.) eş zamanlı kullanım önerilmez. Potasyum takibi gerektiği gibi yapılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klerensi <10 mL/dak olan hastalarda ve diyaliz uygulanan hastalarda güvenli kullanıma ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle valsartan bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi >10 mL/dak olan erişkin hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Valsartan dâhil anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler) veya ADE inhibitörlerinin (ACEİ'ler) aliskiren ile eşzamanlı kullanımı, böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR <60 mL/dak/1,73 m²) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Karaciğer yetmezliği:
Kolestazın eşlik etmediği, hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2).

Sodyum ve/veya hacim kaybı olan hastalar:
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 kaybı olan hastalarda VALTALİD PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik

hipotansiyon görülebilir. VALTALİD PLUS, sadece önceden var olan sodyum ve/veya hacim kaybı giderildikten sonra kullanılmalıdır aksi durumda tedaviye yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Böbrek arter stenozu:
Bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte renal arter stenozu bulunan hastalarda valsartanın güvenli kullanımı gösterilmemiştir.

Tek taraflı renal arter stenozuna bağlı renovasküler hipertansiyonu olan on iki hastada valsartanın kısa süreli uygulanması, renal hemodinami, serum kreatinin düzeyi veya kan üre azotu (BUN) üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bununla birlikte, renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ajanlar, tek taraflı renal arter stenozu olan hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeylerini artırabileceğinden, valsartan tedavisi sırasında böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.

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

Primer hiperaldosteronizm:
Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin sistemlerinin aktif durumda olmaması nedeniyle, VALTALİD PLUS ile tedavi edilmemelidir.
Kalp yetmezliği veya miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların değerlendirilmesi esnasında mutlaka böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda VALTALİD PLUS değerlendirilmemiştir.

Aortik Anjiyotensin II 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.

Gebelik:
Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar) gebelik sırasında başlatılmamalıdır. Gebe kalmayı planlayan kadınlar, gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenlilik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, AIIRA'lar ile tedaviye derhal son verilmeli ve uygun ise alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

<u>Yakın Zamanda Geçirilmiş Miyokard Enfarktüsü</u>
Kaptopril ve valsartan kombinasyonunun ek bir klinik fayda sağlamadığı, aksine ilgili tedavilere kıyasla yan etki riskinin arttığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1). Bu nedenle, valsartanın bir ACE inhibitörü ile kombinasyonu önerilmemektedir.

Miyokard enfarktüsü sonrası hastalarda tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır. Miyokard enfarktüsü sonrası hastaların değerlendirilmesi her zaman böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesini içermelidir (bkz. bölüm 4.2).

Miyokard enfarktüsü sonrası hastalarda valsartan kullanımı genellikle kan basıncında bir miktar azalmaya neden olur, ancak dozlama talimatlarına uyulduğu sürece, semptomatik hipotansiyonun devam etmesi nedeniyle tedavinin kesilmesi genellikle gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2).

Kalp Yetmezliği
Valsartan bir ACE inhibitörü ile birlikte kullanıldığında, özellikle hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi yan etki riskleri artabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda, ACE inhibitörü, beta bloker ve valsartan üçlü kombinasyonunun klinik bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Bu kombinasyonun yan etki riskini artırdığı ve bu nedenle önerilmediği görülmektedir. ACE inhibitörü, mineralokortikoid reseptör antagonisti ve valsartan üçlü kombinasyonu da önerilmemektedir. Bu kombinasyonların kullanımı uzman gözetiminde ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncının sık ve yakından izlenmesine tabi olmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır. Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi her zaman böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesini içermelidir (bkz. bölüm 4.2).

Kalp yetmezliği olan hastalarda valsartan kullanımı genellikle kan basıncında bir miktar azalmaya neden olur, ancak doz talimatlarına uyulduğu sürece, semptomatik hipotansiyonun devam etmesi nedeniyle tedavinin kesilmesi genellikle gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek fonksiyonları renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olabilecek hastalarda (örneğin, şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda), ACE inhibitörleri ile tedavi, oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve nadir durumlarda akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle ilişkilendirilmiştir. Valsartan bir anjiyotensin II reseptör blokeri olduğundan, valsartan kullanımının böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği göz ardı edilemez.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri eş zamanlı olarak 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 anjiyödem bildirilmiştir; bu hastaların bazıları, ADE inhibitörleri dahil olmak üzere diğer ilaçlarla da anjiyödem yaşamıştır. VALTALİD PLUS anjiyödem geliştiren hastalarda acilen bırakılmalıdır ve bu hastalara VALTALİD PLUS yeniden uygulanmamalıdır.

Bağırsak Anjiyoödemi:
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri [valsartan dahil] ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal görülmüştür. Semptomlar, anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemi teşhis edilirse, valsartan kesilmeli ve semptomların tamamen düzelmesine kadar uygun izleme başlatılmalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörleri 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 blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Pediatrik Popülasyon

Böbrek Yetmezliği
Kreatinin klerensi <30 ml/dk olan pediatrik hastalarda ve diyaliz uygulanan pediatrik hastalarda kullanımı incelenmemiştir; bu nedenle valsartan bu hastalarda önerilmemektedir. Kreatinin klerensi >30 ml/dk olan pediatrik hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Valsartan ile tedavi sırasında böbrek fonksiyonu ve serum potasyumu yakından izlenmelidir. Bu durum özellikle valsartan, böbrek fonksiyonunu bozabilecek diğer durumların (ateş, dehidratasyon) varlığında verildiğinde geçerlidir. Valsartan dahil olmak üzere ARB'lerin veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile birlikte kullanımı, böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR < 60 mL/dk/1,73 m^2) kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

Karaciğer yetmezliği
Yetişkinlerde olduğu gibi, valsartan şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazı olan pediatrik hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2). Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan pediatrik hastalarda valsartan ile ilgili sınırlı klinik deneyim mevcuttur. Bu hastalarda valsartan dozu 80 mg'ı geçmemelidir.

Diğer metabolik bozukluklar:
Klortalidon ürik asit seviyelerinde artışa neden olabilir. Kronik tedavi sırasında gut atakları olağan değildir.

Klortalidon diğer tiyazid grubu diüretikler gibi, belirtileri hiperglisemi ve glikozüri olan glukoz intoleransına neden olabilir. Çok nadir olarak diyabet gelişimi veya şiddetlenmesine neden olur. Tedavi durdurulduğunda bu etki geri dönüşümlüdür.

Klortalidon uzun süreli kullanıldığında LDL-kolesterol ve trigliserit serum düzeylerinde küçük ve kısmen geri dönüşümlü yükselmelere sebep olabilir.

Klortalidon diabetes mellituslu hastalarda veya hiperkolesterolemi tedavisi alan hastalarda 1. seçenek uzun süreli tedavi seçeneği olarak kullanılmamalıdır.

Tüm antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, şiddetli koroner veya serebral arteriosklerozlu hastalarda tedbirli bir dozaj çizelgesi belirlenmelidir.

Diğer etkiler:
ACE inhibitörlerinin anti-hipertansif etkisi, plazma renin aktivitesini artıran ajanlar (diüretikler) tarafından güçlendirilir. Diüretiğin dozunun azaltılması veya 2 ila 3 gün süreyle kesilmesi ve / veya ADE inhibitörünün düşük bir başlangıç dozu ile başlanması tavsiye edilir. İlk dozdan sonra hastalar birkaç saat izlenmelidir.

Hastalar bu tıbbi ürünün alışılmadık bir koku ve/veya tada sahip olduğunu fark edebilirler. Bu normaldir ve aktif madde valsartanın karakteristik özelliğidir.

Her bir tablet 290 mg laktoz monohidrat ve 206 mg laktoz granül içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Valsartan-Klortalidon

Lityumun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri (valsartan dahil) ile eş zamanlı uygulanması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Eğer bu kombinasyon gerekli ise, serum lityum seviyelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir. Eğer diüretik de kullanılıyorsa, lityum toksisitesi riski muhtemelen daha da artacaktır.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri ve potasyum seviyelerini artırabilecek diğer maddeler

Potasyum seviyelerini etkileyen bir tıbbi ürünün valsartan ile birlikte kullanılması gerekli görülüyorsa, plazma potasyum seviyelerinin izlenmesi önerilir.

Valsartan

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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).

Aliskiren ile birlikte kullanım: ARB ya da 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).

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) (seçici COX-2 inhibitörlerini, asetil salisilik asit >3 g/gün'ü içeren) ve seçici olmayan NSAİİ'lerin valsartan ile bir arada kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Anjiyotensin II antagonistleri NSAİİ'lerle eş zamanlı verildiğinde, antihipertansif etkide azalma ortaya çıkabilir.

Buna ilaveten anjiyotensin II antagonistleri ve NSAİİ'lerin bir arada kullanılması böbrek fonksiyonunun kötüleşme riskinde ve serum potasyum düzeyinde bir artışa yol açabilir. Bu nedenle, tedavinin başında böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve hastada yeterli düzeyde hidrasyon sağlanması önerilir.

Taşıyıcılar:
İnsan karaciğer dokusu ile yapılan bir *in vitro* çalışmadan elde edilen veriler, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B ve hepatik eflüks taşıyıcısı MRP2'nin bir substratı olduğunu göstermektedir. Alım taşıyıcısı inhibitörlerinin (rifampin, siklosporin) veya eflüks taşıyıcısı inhibitörlerinin (ritonavir) eş zamanlı olarak uygulanması sistemik valsartan maruziyetini artırabilir.

Bu tür ilaçlarla eş zamanlı tedaviye başlarken veya tedaviyi sonlandırırken gerekli özeni gösterin.

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

Diğer
Valsartan ile yapılan ilaç etkileşim çalışmalarında, valsartan veya aşağıdaki maddelerden herhangi biriyle klinik açıdan önemli bir etkileşim bulunmamıştır: simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometasin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pediatrik Popülasyon

Çocuk ve ergenlerde altta yatan böbrek anormalliklerinin yaygın olduğu hipertansiyon vakalarında, valsartan ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe eden diğer maddelerin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunması önerilir; bu durum serum potasyum düzeyini artırabilir. Böbrek fonksiyonları ve serum potasyum düzeyi yakından izlenmelidir.

Klortalidon

Diğer antihipertansif ilaçlar: Tiyazidler, diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkisini artırabilir (örneğin guanitidin, metildopa, beta blokörler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, ADE inhibitörleri).

İskelet kası gevşeticileri: Tiyazidler, kürar türevleri gibi iskelet kası gevşeticilerinin etkisini artırabilir.

Diüretiklerin hipokalemik etkisi kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon tarafından potansiyalize edilebilir.

Antidiyabetik ajanlar: Herhangi bir tiyazid ile tedavi glukoz toleransını etkileyebilir. İnsülinin veya oral antidiyabetik ajanların dozajını ayarlamak gerekebilir

Dijitalis glikozidleri: İstenmeyen etki olarak gelişebilen, tiyazidlere bağlı hipokalemi veya hipomagnezemi, digitalise bağlı kalp aritmilerinin başlamasını kolaylaştırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

NSAİİ'ler ve Seçici COX-2 İnhibitörleri: Salisilik asit türevleri, indometazin gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların birlikte kullanılması, VALTALİD PLUS 'ın tiyazid komponentinin diüretik ve antihipertansif etkilerini zayıflatabilir. Aynı zamanda mevcut hipovolemi, akut böbrek yetersizliğini başlatabilir.

Antikolinerjik ajanlar: Tiyazid-tipi diüretiklerin biyoyararlanımı antikolinerjik ajanlarla (mesela atropin, biperiden) artabilir. Muhtemelen bunun nedeni gastrointestinal motilitenin ve mide boşalma hızının azalmasıdır.

İyon değiştirici reçineler: Tiyazid diüretiklerinin emilimi, kolestiramin veya kolestipol ile azalmaktadır

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler:
Tiyazid diüretiklerin eşzamanlı uygulaması, allopurinole karşı aşırı hassasiyet reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Amantadin: Tiyazid grubu diüretiklerin eşzamanlı uygulaması amantadinin advers etki riskini yükseltebilir.

Diazoksit: Tiyazid grubu diüretikleri diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

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

Kalsiyum tuzları ve D vitamini: Tiyazid grubu diüretiklerin D vitamini veya kalsiyum tuzlarıyla birlikte verilmesi, tübüler kalsiyumun yeniden emilimini artırarak hiperkalsemiye yol açabilir. Ortaya çıkan hiperkalsemi genellikle geçicidir ancak hiperparatiroidizmli hastalarda kalıcı ve semptomatik (halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık) olabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

VALTALİD PLUS 'ın güvenlilik ve etkililik verilerinin olmaması sebebiyle 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi D'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

RAAS üzerine doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi VALTALİD PLUS gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır, RAAS üzerinde etkili bir ilaç reçete eden hekimler, gebe kalma potansiyeli olan kadınlara bu gruptaki ilaçların gebelik süresince ortaya çıkabilecek potansiyel riskleri-konusunda bilgi vermelidirler.

Gebelik dönemi

RAAS üzerine doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi VALTALİD PLUS da gebelik sırasında (bkz. Bölüm 4.3) kullanılmamalıdır.

Anjiyotensin II antagonistlerin 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 (azalmış böbrek fonksiyonu, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve fetus ölümlerine (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca retrospektif verilerde, gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı potansiyel doğum defektleri riski ile ilişkilendirilmiştir. İstemeyerek valsartan kullanan gebe kadınlarda spontan düşük, oligohidramniyon ve yenidoğan böbrek bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Anjiyotensin II Reseptör Antagonistlerine (AIIRA'lara) maruziyetin gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren gerçekleşmesi durumunda, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilir. Anneleri AIIRA almış olan bebekler hipotansiyon açısından

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

Kullanımları hipovolemi, artmış kan viskozitesi ve azalmış plasenta perfüzyonu ile ilişkili olabileceği için, hamilelikte ödem veya hipertansiyonun yönetimi için yapılacak en iyi şey diüretiklerden kaçınmaktır.

Tiyazid grubu diüretiklere intrauterin olarak maruz kalınmasına fetal veya neonatal sarılık ya da trombositopeniye kemik iliği depresyonu eşlik eder ve erişkinlerde görülen diğer advers reaksiyonlarla birlikte görülebilir.

Laktasyon dönemi
Valsartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sıçanlarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir. Klortalidonun anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle VALTALİD PLUS 'ın laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Valsartanın insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair bilgiler bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, valsartanın fertilite üzerindeki etkilerine işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3.). Klortalidon'un fertilite üzerine etkisine dair veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VALTALİD 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.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100,<1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000, <1/100); seyrek (≥1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar (azalan) şiddet yoğunluğuna göre sıralanmıştır.

Valsartan:

Hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, advers reaksiyonların (ADR) genel insidansı plasebo ile karşılaştırılabilir bulunmuş ve valsartanın farmakolojisiyle uyumlu olduğu görülmüştür. ADR insidansının doz veya tedavi süresiyle ilişkili olmadığı ve ayrıca cinsiyet, yaş ya da ırkla da bağlantı göstermediği belirlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Hemoglobinde azalma; hematokritte azalma; nötropeni; trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil diğer aşırı duyarlılık/alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperkalemi
Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Kalp hastalıkları
Bilinmiyor: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon
Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, mide bulantısı, ishal
Çok seyrek: Bağırsak anjiyoödemi

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor: Serum bilirubin artışı dahil olmak üzere karaciğer fonksiyonu değerlerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Anjiyödem, Büllöz dermatit, döküntü, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Böbrek yetmezliği
Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, serum kreatinin düzeyinde yükselme
Bilinmiyor: Kandaki üre azotunda artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Halsizlik, yorgunluk

Klortalidon:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, eozinofili

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Hipokalemi (özellikle yüksek dozlarda), hiperürisemi, kan lipidlerinde artış
Yaygın: Hiponatremi, hipomagnezemi, hiperglisemi

Yaygın olmayan: Hiperürisemi
Seyrek: Hiperkalsemi, glikozüri, diyabetik metabolik durumun kötüleşmesi
Çok seyrek: Hipokloremik alkaloz

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik
Seyrek: Paresteziler, baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları
Seyrek: Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Postural hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek:İdyosinkratik pulmoner ödem (solunum bozuklukları)

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: İştah kaybı ve hafif gastrointestinal semptomlar
Seyrek: Hafif bulantı ve kusma, mide ağrısı, kabızlık, diyare
Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları
Seyrek: İntrahepatik kolestaz veya sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ürtiker ve deri döküntüsünün diğer şekilleri
Seyrek: Işığa duyarlılık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Alerjik interstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme bozuklukları
Yaygın: İmpotans

Göz hastalıkları
Bilinmeyen: Koroidal efüzyon

Diğer hastalıklar
Yaygın: İktidarsızlık
Seyrek: İdiyosenkratik pulmoner ödem (solunum bozuklukları), alerjik interstisyel nefrit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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

Valsartan ile doz aşımı bilinç bulanıklığı, dolaşım kollapsı ve/veya şoka yol açabilen belirgin hipotansiyon, bradikardi, hiperkalemi ile sonuçlanabilir. Eğer hasta ilacı yeni almışsa hemen kusturulmalıdır. Aksi taktirde intravenöz yoldan serum fizyolojik infüzyonu uygulanır. Hipotansiyon görüldüğü takdirde, hasta sırt üstü yatırılmalı ve volüm desteği hızla verilmelidir. Valsartan plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlandığından, hemodiyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılamaz.

Klortalidon ile doz aşımı sonucu olarak şu belirtiler görülebilir: Sersemlik, bulantı, uyku hali, hipovolemi, hipotansiyon, elektrolik bozukluğu ile birlikte kardiyak aritmi ve kas krampları. Hasta kusturulur veya gastrik lavaj ve aktif kömür verilir. Kan basıncı ve sıvı-elektrolit dengesi izlenmelidir. İntravenöz sıvı ve elektrolik verilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri-diüretikler

ATC kodu: C09DA03

Valsartan

Etki Mekanizması:
Anjiotensin I (AT_1), ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiotensin II (AT_2)'ye dönüştürülür. Anjiotensin II renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktif hormonudur.

Anjiotensin 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 anjiotensin II, güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle doğrudan pressör cevaba yol açar. Ayrıca vücutta sodyum tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını arttırır.

Valsartan oral yoldan aktif, güçlü ve spesifik bir anjiotensin II (Ang II) reseptör blokörüdür. Anjiotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT_1 reseptör alt-tipini selektif olarak etkiler. Valsartan ile AT_1 reseptör blokajından sonra yükselen anjiotensin II plazma seviyeleri, bloke olmayan ve AT_1 reseptörlerin etkisini ortadan kaldırıyor gibi görünen AT_2 reseptörlerini stimüle eder. AT_1 reseptöründe hiçbir kısmi agonist aktiviteye sahip olmayan valsartanın bu reseptöre olan ilgisi, AT_2 reseptörüne olan ilgisinden çok daha fazladır (yaklaşık 20 000 misli).

Valsartan, anjiotensin I'i II'ye dönüştüren ve bradikinini parçalayan, kininaz II olarak da bilinen, anjiotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. ADE üzerinde etkili olmamaları ve ayrıca ne bradikinini, ne de P maddesini güçlendirici etki göstermemeleri nedeniyle, anjiotensin II reseptör blokörlerinin öksürükle ilişkisi yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda kuru öksürük görülme sıklığı valsartan grubunda, ADE inhibitörü kullanan gruba kıyasla anlamlı şekilde ($p<0,05$) daha düşük olmuştur (% 2,6'ya karşılık 7.9). ADE inhibitörü kullanırken kuru öksürük şikayetleri olan hastalar üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, valsartan kullanan hastaların %19,5'inde, tiyazid grubundan bir diüretik kullanan hastaların %19,0'unda ve bir ADE inhibitörü alan hastaların ise % 68,5'inde

öksürük görülmüştür (p<0,05). Valsartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler düzenlemede önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bunları bloke etmez.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik:

Son dönemde geçirilmiş miyokard enfarktüsü
Valsartan Akut Miyokard Enfarktüsü Çalışması (VALIANT), akut miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği belirtileri veya radyolojik kanıtları ve/veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (radyonükleer ventrikülografi ile ejeksiyon fraksiyonu ≤%40 veya ekokardiyografi veya ventriküler kontrast anjiyografi ile ≤%35 olarak kendini gösteren) olan 14.703 hastada randomize, kontrollü, çok uluslu, çift kör bir çalışmadır. Hastalar, miyokard enfarktüsü semptomlarının başlangıcından sonraki 12 saat ile 10 gün içinde valsartan, kaptopril veya her ikisinin kombinasyonuna randomize edilir. Ortalama tedavi süresi iki yıldır. Birincil sonlanım noktası, tüm nedenlere bağlı ölüme kadar geçen süredir.

Valsartan, miyokard enfarktüsünden sonra tüm nedenlere bağlı ölüm oranını azaltmada kaptopril kadar etkilidir. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranları valsartan (%19,9), kaptopril (%19,5) ve valsartan + kaptopril (%19,3) gruplarında benzerdir. Valsartan'ın kaptopril ile kombinasyonu, tek başına kaptopril'e göre ek bir fayda sağlamamıştır. Yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç tedavileri veya altta yatan hastalık açısından valsartan ve kaptopril arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranında bir fark yoktur. Valsartan ayrıca kardiyovasküler mortaliteye, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışa, tekrarlayan miyokard enfarktüsüne, resüsitasyon gerektiren kardiyak arreste ve ölümcül olmayan inmeye kadar geçen süreyi uzatmada ve bunları azaltmada etkiliydi (ikincil bileşik son nokta).

Valsartan'ın güvenlik profili, miyokard enfarktüsü sonrası tedavi gören hastaların klinik seyriyle tutarlıydı. Böbrek fonksiyonu açısından, serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması valsartan ile tedavi edilen hastaların %4,2'sinde, valsartan + kaptopril ile tedavi edilen hastaların %4,8'inde ve kaptopril ile tedavi edilen hastaların %3,4'ünde gözlemlenmiştir. Çeşitli böbrek fonksiyon bozuklukları nedeniyle tedavinin sonlandırılması valsartan ile tedavi edilen hastaların %1,1'inde, valsartan + kaptopril ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde ve kaptopril ile tedavi edilen hastaların %0,8'inde meydana gelmiştir. Böbrek fonksiyonu değerlendirmesi, miyokard enfarktüsü sonrası hastaların değerlendirilmesine dahil edilmelidir.

Beta blokerlerin valsartan + kaptopril kombinasyonuyla birlikte, yalnızca valsartanla veya yalnızca kaptoprille birlikte uygulanması durumunda, tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm veya morbiditede bir fark gözlenmedi. Tedaviden bağımsız olarak, beta bloker ile tedavi edilen hasta grubunda ölüm oranı daha düşüktü; bu da bu popülasyonda bilinen beta bloker faydasının bu çalışmada da korunduğunu göstermektedir.

Kalp Yetmezliği

Val-HeFT, 5.010 NYHA sınıf II (%62), III (%36) ve IV (%2) kalp yetmezliği hastasında, LVEF <%40 ve sol ventrikül iç diyastolik çapı (LVIDD) >2,9 cm/m^2 olan ve olağan tedavi gören hastalarda valsartanın plasebo ile karşılaştırıldığı randomize, kontrollü, çok uluslu bir klinik çalışmadır. Başlangıç tedavisi ACE inhibitörleri (%93), diüretikler (%86), digoksin (%67) ve beta blokerleri (%36) içerir. Ortalama takip süresi yaklaşık iki yıldır. Val-HeFT'te valsartanın ortalama günlük dozu 254 mg'dır. Çalışmanın iki birincil sonlanım noktası vardır: tüm nedenlere bağlı mortalite (ölüme kadar geçen süre) ve ölüm, resüstitasyon sonrası ani ölüm, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış veya hastaneye yatış olmaksızın dört saat veya daha

uzun süre intravenöz inotropik veya vazodilatör ajanların uygulanması olarak tanımlanan birleşik morbidite ve kalp yetmezliği morbiditesi (ilk morbid olaya kadar geçen süre).

Valsartan (%19,7) ve plasebo (%19,4) gruplarında tüm nedenlere bağlı ölüm oranları benzerdir (p=NS). Birincil fayda, ilk kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış süresinde %27,5'lik (%95 GA: %17 ila %37) bir azalmaydı (%13,9'a karşı %18,5). ACE inhibitörü, beta bloker ve valsartan üçlü kombinasyonunu alan hastalarda plasebo lehine görünen sonuçlar gözlemlenmişti (plasebo grubunda %21,9'a karşı valsartan grubunda %25,4 olan birleşik ölüm ve morbidite).

ACE inhibitörü almayan bir hasta alt grubunda (n=366), morbidite faydaları en yüksekti. Bu alt grupta, valsartan ile plaseboya kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %33 (%95 GA: -%6 ila %58) oranında anlamlı derecede azalmıştır (%17,3 valsartan vs. %27,1 plasebo) ve birleşik ölüm ve hastalık riski %44 oranında anlamlı derecede azalmıştır (%24,9 valsartan vs. %42,5 plasebo).

Beta bloker almadan ACE inhibitörü alan hastalarda, valsartan (%21,8) ve plasebo (%22,5) gruplarında tüm nedenlere bağlı ölüm oranları benzerdi (p=NS). Valsartan ile tedavi edilenlerde, plaseboya kıyasla, birleşik ölüm ve morbidite riski %18,3 (%95 GA: %8 ila %28) oranında anlamlı olarak azalmıştır (%31,0'a karşı %36,3).

Genel Val-HeFT popülasyonunda, valsartan ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla NYHA sınıfında ve nefes darlığı, yorgunluk, ödem ve raller dahil olmak üzere kalp yetmezliği belirti ve semptomlarında anlamlı iyileşme görülmüştür. Valsartan ile tedavi edilen hastaların, Minnesota Kalp Yetmezliğiyle Yaşam Kalitesi skorunda başlangıçtan bitiş noktasına kadar olan değişimle gösterildiği gibi, plaseboya göre daha iyi bir yaşam kalitesine sahip oldukları görülmüştür. Valsartan ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla, ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak artmış ve LVIDD başlangıçtan bitiş noktasına kadar anlamlı olarak azalmıştır.

Hipertansiyon
Hipertansiyon hastalarına valsartan verilmesi, nabız sayısında değişiklik yapmaksızın, kan basıncını azaltır.

Hastaların çoğunda, bir tek oral dozun verilmesinden sonra, 2 saat içerisinde antihipertansif etki başlar ve 4-6 saat içerisinde doruk düzeye yükselir. Antihipertansif etki dozun verilmesinden sonra 24 saat boyunca devam eder. Tekrarlanan dozlar kullanıldığı zaman, kan basıncında maksimal azalma, hangi doz kullanılırsa kullanılsın, genellikle 2-4 hafta içerisinde elde edilir ve uzun süreli tedavi sırasında aynı şekilde devam eder. Valsartan, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında kan basıncında önemli bir ek düşüş sağlanır.

Valsartan kullanımına birdenbire son verildiğinde rebound hipertansiyon veya başka bir klinik advers olay görülmemiştir.

Hipertansif hastalarda yapılan çoklu doz çalışmalarında valsartanın total kolesterol, açlık trigliseridleri, açlık serum glukozu veya ürik asit düzeylerine kayda değer etkileri görülmemiştir.

Klortalidon

Klortalidon uzun süre etkili olan bir benzotiyadiazin türevidir.

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 antagonistinin verilmesi, bu diüretiklerin kullanımı ile ilişkili potasyum kaybını önleme eğilimi gösterir.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 12,5 mg klortalidon az bir miktarla diürez sağlanır; bu etkiler hem sağlıklı kişilerde hem de ödemi olan hastalarda meydana gelir. Diüretik etki 2-3 saat sonra başlar, 4-24 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır ve 2-3 gün kadar sürebilir.

Tiyazidlerin yol açtığı diürez başlangıçta plazma hacminde, kalp debisi ve sistemik kan basıncında azalmaya neden olur. Aynı zamanda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini de aktive edebilir.

Klortalidon, hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını yavaşça düşürür. Antihipertansif etki, devam eden tedavi esnasında, muhtemelen periferal dirençteki azalma nedeniyle sürer. Kalp debisi tedavi öncesi düzeye gelir, plazma hacmi normalin çok altında kalır ve plazma renin aktivitesi yükselebilir.

Uzun süreli tedavi esnasında, klortalidonun antihipertansif etkisi günlük 12,5-50 mg doz aralığında doza bağımlıdır. Günlük dozun 50 mg'ın üzerine çıkarılması muhtemelen metabolik komplikasyonlara neden olur ve nadiren terapötik bir değeri vardır. Diğer diüretikler gibi, monoterapi şeklinde verilen klortalidon hafif ile orta derece hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %50 sinde kan basıncını kontrol altında tutar. Yaşlı hastalar ve zenci hastaların tedavinin başlangıcında diüretiklere genellikle iyi cevap verdikleri saptanmıştır.

Randomize klinik çalışmalarda hipertansiyonu veya izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda, içlerinde klortalidonun da bulunduğu, düşük doz diüretik ile tedavinin serebrovasküler, koroner ve total kardiyoasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Klortalidonun diğer antihipertansiflerle kombine edilmesi antihipertansif etkisini artırır ve monoterapiye yetersiz cevap veren birçok hastada kan basıncında daha fazla düşüş sağlayabilir.

Renal diabetes insipidusta klortalidon paradoksal olarak poliüriyi azaltır. Bu etkinin mekanizması henüz açıklanmamıştır.

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 blokörüyle 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 blokörleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörü 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 renol disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Valsartan

Emilim:
Tek başına valsartanın oral uygulamasını takiben, valsartanın pik plazma konsantrasyonlarına 2-4 saat içinde ulaşılmaktadır. Valsartan için ortalama mutlak biyoyararlanım %23'tür. Valsartan yemeklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisi altındaki alan (EAA değeri) %48 kadar azalır, 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.

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 (valsartanın 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 $t_{1/2}$ 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 klerensi yaklaşık 2 L/s'tir ve renal klerensi 0,62 L/s'tir (total klerensin yaklaşık %30'u). Valsartanın yarı ömrü 6 saattir.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:
Bazı yaşlılarda, valsartan sistemik düzeylerinin gençlerdekinden biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir; ancak bunun, klinikte herhangi bir önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Pediyatrik:
Tekli valsartan süspansiyon dozu verilen 26 pediyatrik hipertansif hastada (1-16 yaş arasında) yapılan bir çalışmada (ortalama: 0.9 ila 2 mg/kg, maksimum 80 mg'lık doz ile) valsartanın klirensi (litre/saat/kg) 1-16 yaş arasında benzer olup, aynı formülasyonu kullanan yetişkinlerine benzerdir.

Böbrek yetmezliği:
Renal klerensi total plazma klerensinin ancak %30'u kadar olan bir maddeden beklendiği şekilde, böbrek fonksiyonlarıyla sistemik valsartan düzeyleri arasında herhangi bir bağlantı görülmemiştir. Bu nedenle de böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Diyaliz uygulanmakta olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak valsartan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından vücuttan diyalizle uzaklaştırılması beklenmez.

Karaciğer yetmezliği:
Emilen dozun %70 kadarı, başlıca değişikliğe uğramamış bileşik olarak safraya salgılanır.

Valsartan, geniş kapsamlı biyotransformasyona uğramaz ve beklendiği gibi sistemik valsartan düzeyleriyle karaciğer yetmezliği derecesi arasında bağlantı yoktur. Bu nedenle de, safra kökenli olmayan ve kolestaz görülmeyen karaciğer yetmezliği vakalarında, valsartan dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Safra sirozu veya safra obstrüksiyonu olan hastalarda, valsartanın EAA değerinin yaklaşık ikiye katlandığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klortalidon:

Emilim:
Oral yoldan verilen 50 mg klortalidonun biyoyararlanımı yaklaşık olarak %64'tür. Verildikten 8-12 saat sonra en yüksek kan konsantrasyonlarına ulaşır. Ortalama doruk kan konsantrasyonları 25 mg dozdan sonra 1,5 µg/mL (4,4 µmol/L), 50 mg dozdan sonra ise 3,2 µg/mL (9,4 µmol/L) dir. Eğri altındaki alan (EAA) 100 mg doza kadar, doza bağımlı olarak artar. 1-2 haftalık günlük 50 mg mükerrer uygulanan dozlardan sonra, 24 saatlik doz aralığının sonunda ortalama kararlı durum konsantrasyonları 7,2 µg/mL (21,2 µmol/L)'ye ulaşır.

Dağılım:
Bağlı olmayan klortalidonun sadece küçük miktarları kanda saptanır. Çünkü, dozun büyük kısmı eritrositlerde birikir ve plazma proteinlerine bağlanır. Klortalidon eritrositlerdeki karbonik anhidraza fazla oranda bağlandığı ve buna yüksek ilgisi olduğu için, günde 50 mg ile

tedavi esnasında tüm kanda bulunan klortalidonun ancak %1,4 ünün kararlı durumda olduğu saptanmıştır.

İn vitro olarak, klortalidonun yaklaşık %76'sı plazma proteinlerine, başlıca albumine, bağlanır. Klortalidon plasentaya geçer ve süte salgılanır. Kadınlar doğumdan önce ve sonra günde 50 mg klortalidon ile tedavi edildiklerinde fetal tüm kanda klortalidon konsantrasyonları anne karnındakinin yaklaşık %15'idir. Amnion sıvısındaki ve sütteki klortalidon konsantrasyonları, anne karnındaki düzeylerin yaklaşık %4'üdür.

Biyotransformasyon:
Metabolizma ve hepatik itrah, eliminasyonda küçük bir rol oynar. Dozun yaklaşık %70'i ilaç verildikten sonra 120 saat içinde, başlıca değişmemiş şekilde, idrar ve feçes içinde itrah edilir.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarılanma ömrü uzun süreli tedavi esnasında değişmez. Klortalidon, 50 saatlik bir ortalama yarı ömür ile tüm kan ve plazmadan elimine edilir. Klortalidonun absorbe edilen fraksiyonunun büyük kısmı, ortalama 60 mL/dak plazma klirensi ile böbrekler yoluyla atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Renal fonksiyon yetersizliği, klortalidonun farmakokinetiğini değiştirmez. Klortalidonun eritrositlerdeki karbonik anhidraza ilgisi, muhtemelen ilacın kan veya plazmadan elimine edilme hızını sınırlayan bir faktördür. Bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez

Karaciğer yetmezliği:
Klortalidonun şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması konusunda herhangi bir veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Klortalidonun absorpsiyonu yaşlı hastalarda aynı olmasına rağmen eliminasyon gençlerden ve sağlıklı yetişkinlerden daha yavaştır. Klortalidon alan yaşlı hastalar bu nedenle yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Valsartan

Valsartan mutajen, klastojen, üreme performansı ve karsinojen etki bakımından değerlendirilmiş ve negatif sonuç alınmıştır.

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında yüksek dozlarda valsartan (200 ila 600 mg/kg vücut ağırlığı) sıçanlarda eritrosit hücre parametrelerinde bir azalmaya (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) ve böbrek hemodinamiğinde değişikliklere (biraz yükselmiş plazma üresi ve erkeklerde renal tübüler hiperplazi ve bazofili) neden olmuştur.

Sıçanlardaki bu dozlar (200 ve 600 mg/kg/gün) mg/m^2 temelinde önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 6 ila 18 katıdır (hesaplamalar 320 mg/gün oral doz ve 60 kg'lık bir hastayı varsaymıştır). Marmosetlerde benzer dozlarda benzer fakat daha şiddetli değişiklikler meydana gelmiştir; özellikle böbreklerde, artmış üre ve kreatinin dahil olmak üzere değişiklikler nefropatiye doğru ilerlemiştir. Her iki türde de renal jukstaglomerular hücrelerde hipertrofi gözlenmiştir. Tüm değişikliklerin, özellikle marmosterlerde olmak üzere uzun süreli hipotansiyon oluşturan valsartanın farmakolojik etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. İnsanlarda valsartanın terapötik dozları için renal jukstaglomerular hücrelerdeki hipertrofinin bağlantısı yok gibi görünmektedir. Fareler, sıçanlar ve tavşanlardaki embriyofötal gelişim çalışmalarında (Segment II), sıçanlarda ≥200 mg/kg/gün valsartan dozlarında ve tavşanlarda ≥10 mg/kg/gün dozlarda maternal toksisite ile bağlantılı fetotoksisite gözlenmiştir. Peri ve postnatal gelişim toksisitesi (segment III) çalışmalarında son trimester ve laktasyon sırasında 600 mg/kg verilen sıçan yavruları biraz azalmış sağkalım oranı ve hafif gelişim gecikmesi sergilemiştir.

Klortalidon

Ürünün özelliklerinde belirtilenlere ek olarak klortalidon ile ilişkili preklinik data mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (FP) (İnek sütü)
Kolloidal silikon dioksit (200)
Mikrokristalin selüloz (Tip 102)
Hidroksipropil selüloz (LH 21)
Laktoz granül (İnek sütü)
Magnezyum stearat
Hidroksipropilmetil selüloz 2910
Titanyum dioksit
Talk
Polietilen glikol 400
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC alüminyum folyo blister ambalajlarda 28 film kaplı tablet.

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

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ