KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALTALİD PLUS 320 mg/12.5mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valsartan	320 mg
Klortalidon	12.5 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (FP) (inek sütü)	290 mg
Laktoz granül (inek sütü)	206 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Mor 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 dozlarına çıkılabilir. Maksimal antihipertansif etki, 2-4 hafta içerisinde görülür.

Uygulama şekli:

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. Ancak bu popülasyonda, tedavide daha fazla hassasiyet gösterilmesi 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)
- 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 aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus (Tip 2 diyabet) veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m2) 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 kullanılması önerilmemektedir. Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi ve hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Elektrolit atılımı arttığından, çok sıkı bir şekilde düşük tuzlu diyetten kaçınılmalıdır. Hipokalemi, kalbin uyarılabilirliğini artırabilir veya dijitallerin toksik etkilerine verdiği yanıtı abartabilir. 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 diüretiklere bağlı sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler, özellikle karaciğer sirozu olan hastalarda hepatik komaya neden olabileceğinden, Klortalidon karaciğer fonksiyon bozukluğu veya ilerleyici karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi, plazma renin aktivitesini artıran maddeler (diüretikler) tarafından güçlendirilir. Diüretiğin dozunun azaltılması veya 2 ila 3 gün süreyle kesilmesi ve/veya ACE inhibitörü tedavisine düşük bir ACE inhibitörü dozu ile başlanması önerilir. İlk dozdan sonra hastalar birkaç saat izlenmelidir.

Serum elektrolitlerinin izlenmesi özellikle yaşlılarda, karaciğer sirozuna bağlı asitli hastalarda ve nefrotik sendroma bağlı ödemli hastalarda endikedir. Tiyazid tedavisini takiben nörolojik semptomlarla (örn. bulantı, halsizlik, ilerleyici yönelim bozukluğu ve apati) birlikte hiponatremiye ilişkin izole raporlar mevcuttur. Nefrotik sendrom için, klortalidon hacim kaybı belirtisi olmayan normokalemik hastalarda yalnızca yakın kontrol altında kullanılmalıdır.

Tüm tiyazid diüretikleri gibi, klortalidonun başlattığı kalürezis 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 ölçülmelidir.

Sodyum ve/veya hacim açığı 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 açığı olan hastalarda VALTALİD PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. VALTALİD PLUS, sadece önceden var olan sodyum ve/veya hacim açığı düzeltme yapıldıktan sonra kullanılmalıdır aksi durumda tedaviye yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

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

Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olabilecek hastalarda (örneğin şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalar) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör antagonistleri ile tedavi oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadir vakalarda akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle ile ilişkili bulunmuştur.

Valsartan bir anjiyotensin II reseptörü blokörü olduğundan VALTALİD PLUS kullanımının böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği göz ardı edilemez.

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

Böbrek arter stenozu:
Her iki böbrek arterinde stenoz mevcut olan hastalarda ya da böbrek arterinde stenoz gelişmiş olan, tek böbrekli hastaların hipertansiyon tedavisinde hastalarda kandaki üre ve kreatinin düzeyleri yükselebileceğinden VALTALİD PLUS kullanılmamalıdır.

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

Koroidal efüzyon, akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu:
Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, görme alanı defekti, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile birlikte koroidal efüzyonla sonuçlanan idiyosinkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar, görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrının akut başlangıcını içerir ve tipik olarak ilacın başlamasından saatler ila haftalar sonra ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, ilaç alımını olabildiğince çabuk kesmektir. Göz içi basıncı kontrolsüz kalırsa, hızlı tıbbi veya cerrahi tedavilerin düşünülmesi gerekebilir. Akut kapalı açılı glokom gelişimi için risk faktörleri, sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsünü içerebilir.

Böbrek yetmezliği:
Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≥30 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Klortalidon bileşeni nedeniyle VALTALİD PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<30 ml/dk) kullanılmamalıdır. Tiyazid diüretikleri, kronik böbrek hastalığı olanlarda azotemiyi tetikleyebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda VALTALİD PLUS kullanılırken serum potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Hiperkalemi:
Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz ikameleri veya potasyum seviyesini artırabilecek diğer ajanlar (heparin vb.) ile birlikte kullanılması önerilmez. Potasyumun izlenmesi uygun şekilde yapılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:
Kreatinin klirensi <10 ml/dk olan hastalarda ve diyalize giren hastalarda güvenli kullanımına ilişkin herhangi bir deneyim mevcut değildir, bu nedenle valsartan bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi >10 ml/dk olan yetişkin hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek transplantasyonu:
Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda VALTALİD 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).

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.

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.

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.

Tiyazidler ve tiyazid benzeri diüretiklerle uzun süreli tedavi gören hastalarda toplam kolesterol, trigliseritler veya düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün plazma konsantrasyonlarında küçük ve kısmen geri dönüşümlü artışlar bildirilmiştir.

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.

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).

Sodyum ve/veya sıvı kaybı olan hastalar:
Yüksek doz diüretik kullananlar gibi ciddi şekilde sodyum eksikliği ve/veya sıvı kaybı olan hastalarda, valsartan tedavisine başlandıktan sonra nadir vakalarda semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. Valsartan tedavisine başlamadan önce sodyum ve/veya sıvı kaybı düzeltilmelidir, örneğin diüretik dozu azaltılmalıdır.

Her bir tablet 290 mg laktoz monohidrat ve 206 mg laktoz granül içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz 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

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

Potasyum: Spironolakton, triamteren, amilorid gibi potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum takviyelerinin veya potasyum içeren yapay sofra tuzlarının birlikte kullanılması, serum potasyumunda artışlara ve kalp yetersizliği olan hastalarda serum kreatininde yükselmeye neden olabilir. Eş zamanlı ilaç kullanımı gerekli görülürse, serum potasyum düzeyinin izlenmesi tavsiye edilir.

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

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

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, ß2 – agonists, 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 Selektif 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. Yatkın hastalarda renal fonksiyonda bozulma olduğuna dair izole raporlar vardır.

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. Farmakolojik etkide bir azalma beklenebilir.

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

Altta yatan böbrek bozukluklarının yaygın olduğu çocuk ve adolesanlarda hipertansiyon tedavisinde serum potasyum düzeylerini artırabilen valsartan veya renin anjiotensin aldosteron sistemini inhibe eden ajanların birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Böbrek fonksiyonları ve serum potasyum düzeyleri dikkatle izlenmelidir.

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 (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:

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

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: Baş dönmesi (vertigo)

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Abdominal ağrı

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Anjiyödem, deri döküntüsü, prurit

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği ve bozukluğu, serum kreatinin yüksekliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Halsizlik

Çalışma ilacıyla nedensel ilişkisinden bağımsız olarak hipertansif hastalarda klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki olaylar gözlenmiştir: Artralji, asteni, sırt ağrısı, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, libido azalması, mide bulantısı, ödem, farenjit, rinit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar.

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 (gut)
Seyrek: Hiperkalsemi, glikozüri, diyabetik metabolik durumun kötüleşmesi
Çok seyrek: Hipokloremik alkaloz

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik (baş dönmesi)
Seyrek: Paresteziler, baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları
Seyrek: Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Postural hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: İdiosinkratik 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-biliyer 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 bozuklukları:
Bilinmeyen: Koroidal efüzyon

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, elektrolit 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: Renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etkili ajanlar, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), kombinasyonlar

ATC kodu: C09DA03

Anjiotensin I (AT1), ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiotensin II (AT2)'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'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.

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 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 (t1/2 alfa < 1 saat ve t t1/2 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/m2 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 veri 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
FD&C Blue 2 Alüminyum Lake (11-14)
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^{o}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

2019/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ