

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valsartan	160 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya (E322))	0,4375 mg
-----------------------	-----------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisi.

LİMİTEN PLUS, kan basıncı monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalardaki hipertansiyonun tedavisinde endikedir. Bu sabit doz kombinasyonu, ikinci basamak tedavisi olarak kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen LİMİTEN PLUS dozu, günde 1 film kaplı tablettir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dakika) dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle LİMİTEN PLUS, anürisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR < 30 ml/dk) dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.). Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR<30 ml/dk) monoterapi olarak etkili değildirler ancak bir kıvrım diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR<30 ml/dk olan hastalarda bile yararlı olabilir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Valsartan/Hidroklorotiyazid kombinasyonunun, 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.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum elektrolit değişiklikleri

Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlar LİMİTEN PLUS ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleri, 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) LİMİTEN PLUS kullanımına son verilmelidir. Tiyazidlere 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 diüretikleri, 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.

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar

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

Yüksek doz diüretik kullananlarda olduğu gibi ileri derecede sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalarda LİMİTEN PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. LİMİTEN PLUS, sadece önceden varolan 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.

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

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

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

Böbrek arter stenozu

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

Primer hiperaldosteronizm:

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

Aortik ve mitral kapakçık stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati:

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

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle LİMİTEN PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR <30 ml/dk) dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleri, kronik böbrek hastalığı olanlarda azotemiye tetikleyebilir. Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR <30 ml/dk) monoterapi olarak etkili değildirler ancak bir kıvrım diüretigi ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR <30 ml/dk olan hastalarda bile yararlı olabilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2). Böbrek yetmezliği olan hastalarda LİMİTEN PLUS kullanılırken serum potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Böbrek transplantasyonu:

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun 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 blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

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

Anjiyoödem:

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

Sistemik lupus eritematozus

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

Diğer metabolik bozukluklar

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

Diğer diüretikler gibi hidroklorotiyazid de azalmış ürik asit klerensinden ötürü serum ürik asit seviyesini yükseltebilir veya hiperürisemiye yol açabilir veya hiperürisemiye alevlendirebilir ve duyarlı bireylerde gutu tetikleyebilir. Bilinen kalsiyum metabolizması bozukluklarının olmadığı durumlarda, tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltarak serum kalsiyum düzeylerinde aralıklı ve hafif artışlara neden olabilir. Hidroklorotiyazid, serum kalsiyum konsantrasyonlarını artırabildiğinden dolayı, hiperkalsemili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tiyazidin kesilmesine ya da ≥ 12 mg/dl düzeyinde olmasına yanıt vermeyen belirgin hiperkalsemi altta yatan hiperparatiroidizmin göstergesi olabilir. Paratiroid fonksiyonu için yapılan testlerden önce tiyazidler kesilmelidir.

Hiperkalsemi ve hipofosfatemili hastalarda uzun süreli tiyazid tedavisi altındaki birkaç hastada paratiroid bezinin patolojik değişiklikleri gözlenmiştir. Eğer hiperkalsemi görülürse daha fazla tanısal tetkik gerekmektedir.

Işığa duyarlılık (fotosensitivite):

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

Gebelik:

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

Genel:

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

Akut dar açılı glokom:

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

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

Lesitin (soya) uyarısı

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Valsartan-hidroklorotiyazid

LİMİTEN PLUS'ın her iki bileşiğine bağlı olarak (valsartan ve/veya hidroklorotiazit) aşağıdaki ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir:

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, valsartan/hidroklorotiyazid 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 blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Aliskiren ile birlikte kullanım: Diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

Seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri (COX-2 İnhibitörleri) dahil inflamatuvar ajanlar (NSAID): Anjiyotensin II antagonistleri NSAID ile eşzamanlı uygulandığında, antihipertansif etkinin

hafiflemesi yönünde bir etki ortaya çıkabilir. Ayrıca hacim-açığı olan (diüretik tedavi alanlar dahil) yaşlı hastalarda veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda eşzamanlı anjiyotensin II antagonistleri ve NSAID kullanımı böbrek fonksiyonlarının kötüleşme riskini artırabilir. Dolayısıyla, valsartan ve eşzamanlı olarak NSAID alan hastaların tedavisine başlarken veya modifiye ederken böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi önerilmektedir.

Taşıyıcılar: İnsan karaciğer dokusu ile yapılan *in vitro* çalışmadan elde edilen bulgular, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1 ve hepatik akış taşıyıcısı MRP2'nin bir substratı olduğunu göstermiştir. Alım taşıyıcısı (rifampin, siklosporin) veya akış taşıyıcısı (ritonavir) inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama valsartana sistemik maruziyeti artırabilir.

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

Hidroklorotiyazid:

Aşağıdaki potansiyel ilaç etkileşimleri, LİMİTEN PLUS'ın tiyazid bileşeni sebebiyle gelişebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar: Tiyazidler, diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkisini artırabilir [örn. guanidin, metildopa, beta blokörler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve direkt renin inhibitörleri (DRI)].

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

Serum eşzamanlı diüretikler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G, salisilik asit türevleri veya antiaritmiklerin uygulamasıyla artabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Potasyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünler: Diüretiklerin hipokalemik etkisi

Torsades de pointes'i indükleyebilecek tıbbi ürünler:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örneğin kinidin, hidrokinidin, disopiramid),
- Sınıf III antiaritmikler (örneğin amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler (örneğin tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğerleri (örneğin bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Hipokalemi riski nedeniyle, torsades de pointes'i indükleyebilecek tıbbi ürünlerle ilişkili durumlarda hidroklorotiyazid dikkatle uygulanmalıdır.

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

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

Hidroklorotiyazide bağlı olası fonksiyonel böbrek yetmezliğiyle indüklenen laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

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

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

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfınpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebileceğinden, ürikozürük ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid ya da sülfınpirazon dozunun artırılması gerekebilir. Tiyazid diüretiklerin (hidroklorotiyazid dahil) eşzamanlı uygulaması, allopurinole karşı aşırı hassasiyet reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

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

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

Antikolinergik ajanlar: Tiyazid-tipi diüretiklerin biyoyararlanımı antikolinergik ajanlarla (mesela atropin, biperiden) artabilir. Muhtemelen bunun nedeni gastrointestinal motilitenin ve mide boşalma hızının azalmasıdır. Tam tersine sisaprid gibi prokinetik ilaçlar tiyazid-tipi diüretiklerin biyoyararlanımını azaltabilir.

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

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

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

Kalsiyum tuzları: Tiyazid-tipi diüretikleriyle eşzamanlı kullanım tübüler kalsiyum yeniden emilimini artırarak hiperkalsemiye yol açabilir.

Diazoksit: Tiyazid diüretikleri diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

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

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

Alkol, barbitüratlar veya narkotikler: Tiyazid-tipi diüretikleriyle eşzamanlı alkol, barbitüratlar veya narkotikler kullanımı ortostatik hipotansiyonu artırabilir.

Pressör aminler: Hidroklorotiyazid, noradrenalin gibi uyarıcı aminlere yanıtı azaltabilir. Bu etkinin klinik anlamı belirsizdir ve kullanım önünde bir engel oluşturmak açısından yetersizdir.

İyotlu kontrast madde:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RAAS üzerine doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi LİMİTEN 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 LİMİTEN 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 yeni doğan renal 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 güvenilirlik profili kanıtlanmış alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Tedavi sırasında gebelik fark edilecek olursa, LİMİTEN PLUS kullanımı mümkün olan en kısa zamanda durdurulmalıdır.

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiazid grubu diüretiklere intrauterin olarak maruz kalınmasına fetal veya neonatal sarılık ya da trombositopeniye eşlik eder ve erişkinlerde görülen diğer advers reaksiyonlarla birlikte görülebilir.

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

Laktasyon dönemi

Valsartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sığırcılarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir. Hidroklorotiyazid, plasentaya geçer ve anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle LİMİTEN PLUS'ın laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

bitkinlik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Advers ilaç reaksiyonları, en sık olan başta olmak üzere sıklığa göre aşağıdaki standart terim kullanılarak sıralanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (mevcut veriler kullanılarak hesaplanamaz). Her bir sıklık gruplaması içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sıralanmaktadır.

Valsartan/hidroklorotiyazid:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi

Bilinmiyor: Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük

Bilinmiyor: Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Diyare

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji

Çok seyrek: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Bozulmuş böbrek fonksiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Araştırmalar

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

Çalışma ilacıyla nedensel ilişkisinden bağımsız olarak hipertansif hastalarda klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki olaylar gözlenmiştir: Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, anksiyete, artrit, asteni, sırt ağrısı, bronşit, akut bronşit, göğüs ağrısı, postüral baş dönmesi, dispepsi, dispne, ağız kuruması, epistaksi, erektil fonksiyon bozukluğu, gastroenterit, baş ağrısı, hiperhidroz, hipoestezi, grip, uykusuzluk, eklem bağı burkulması, kas spazmları, kas gerginliği, burun tıkanıklığı, nazofarenjit, mide bulantısı, boyun ağrısı, ödem, periferik ödem, otitis media, uzuvlarda ağrı, palpasyonlar, faringolaringeal ağrı, pollakiüri, pireksi, sinüzit, sinüs tıkanıklığı, uyku basması, taşikardi, üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, baş dönmesi, viral enfeksiyonlar, görme bozukluğu.

Bireysel bileşenlerle ilgili ilave bilgiler:

Bireysel bileşenlerin birisi ile daha önce bildirilmiş advers reaksiyonlar, klinik çalışmalar ya da pazarlama sonrası dönemde gözlenmemiş olsa bile valsartan hidroklorotiyazid kombinasyonunun da potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Valsartan:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemoglobinde azalma; hematokritte azalma; trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil diğer aşırı duyarlılık/alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon değerlerinin yükselmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyodem, büllöz dermatit, deri döküntüsü, prurit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği

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

Hidroklorotiyazid:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Kimi zaman purpura ile birlikte trombositopeni

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

Bilinmiyor: Aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları – pnömonit ve pulmoner ödem dahil olmak üzere solunum güçlüğü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Büyük oranda yüksek dozlarda kan lipidlerinde artış

Yaygın: Hiponatremi, hipomagnezemi ve hiperürisemi

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

Çok seyrek: Hipokloremik alkolozis

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, depresyon ve parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Özellikle tedavinin ilk birkaç haftasında görme bozukluğu

Bilinmiyor: Akut açı kapanması glokomu

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Aritmiler

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Alkol, anestezipler ya da sedatiflerle artabilen ortostatik hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Abdominal rahatsızlık, kabızlık ve ishal

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Kolestaz ya da sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker ve diğer deri döküntüsü formları

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu

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

Bilinmiyor: Eritem multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Pireksi, asteni

Genito-üriner sistem bozuklukları

Yaygın: İmpotans

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Terapötik tedbirler, yutma zamanına ve semptomların tipine ve şiddetine bağlıdır; birincil öncelik dolaşım durumunun stabilizasyonu olmalıdır. Hipotansiyon görüldüğü takdirde, hasta sırt üstü yatırılmalı ve tuz ve hacim desteği hızla verilmelidir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: C09D A03

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

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

Valsartan, aynı zamanda kininaz II adıyla da bilinen, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren ve bradikininini parçalayan bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. Bradikininle ilgili yan etkilerin güçlenmesi, valsartan tedavisi sırasında beklenmez. Valsartanın bir ADE inhibitörü ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, valsartan ile tedavi edilen hastalarda kuru öksürük görülme sıklığının, ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak ($p < 0,05$) az olduğu gözlenmiştir (sırasıyla %2,6'ya karşı % 7,9). ADE inhibitor tedavisi süresince kuru öksürük öyküsü olan hastalar ile yapılan bir klinik çalışmada, valsartan alan hastaların %19,5'i ve tiyazid diüretiği alan hastaların %19,0'unda öksürük görülürken, ADE inhibitör tedavisi görenlerin % 68,5'inde öksürük görülmüştür ($p < 0,05$).

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

Tiyazid grubu diüretikler öncelikle, renal distal tübülde etkilidir. Böbrek korteksinde, tiyazidlerin diüretik ve distal tübülde NaCl transportu üzerindeki inhibe edici etkilerini göstermek üzere öncelikle bağlandığı, afinitesi yüksek bir reseptörün mevcut olduğu

gösterilmiştir. Tiyazid grubu diüretikler, 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.

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

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

160/1,25 mg doz ile başlayan, valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu ile başlangıç tedavisi, şiddetli hipertansiyonu (oturma durumunda diyastolik kan basıncı 110 mmHg ve sistolik kan basıncı 140 mmHg) olan hastalarda 160 mg doz ile başlayan valsartan monoterapisi ile karşılaştırıldığında kan basıncında anlamlı oranda daha yüksek azalmalara yol açmıştır. Diğer çalışmalarda, sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrolüne ulaşma olasılığı, tüm başlangıç kan basıncı düzeylerinde valsartan ve hidroklorotiyazid monoterapisi ile karşılaştırıldığında başlangıç kombinasyon tedavisi ile daha yüksek olmuştur.

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 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 sonuçları ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Valsartan

Emilim:

Tek başına valsartanın oral uygulamasını takiben, valsartanın pik plazma konsantrasyonlarına 2-4 saat içinde ulaşılmaktadır. Valsartan için ortalama mutlak biyoyararlanım %23'tür. Valsartan yemeklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisi altındaki alan (EAA değeri) %48 kadar azalır, ama dozdan 8 saat sonraki plazma valsartan konsantrasyonları bakımından, ilacı aç karnına ve tok karnına alan gruplar arasında benzerdir. Ancak EAA değerindeki bu azalmaya, terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez.

Dağılım:

Valsartan, başlıca serum albümini olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%94-97) bağlanır. 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 $t_{1/2}$ 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.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Oral doz sonrasında hidroklorotiyazidin emilimi hızlıdır (T_{maks} yaklaşık 2 saat). Yiyeceklerle birlikte uygulanmasının hidroklorotiyazidin sistemik yararlanımı açlık durumuna nazaran artırdığı ve azalttığı bildirilmiştir. Bu etkilerin şiddeti küçüktür ve klinik önemi azdır. Oral uygulama sonrasında hidroklorotiyazidin mutlak biyoyararlanımı yüzde 70 olarak bulunmuştur.

Dağılım:

Dağılım ve eliminasyon kinetiği genellikle bi-eksponansiyel bozunma fonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Görünen dağılım hacmi 4-8 L/kg olarak bulunmuştur. Dolaşımdaki hidroklorotiyazid başta serum albümin olmak üzere serum proteinlerine bağlıdır (%40-70). Hidroklorotiyazid aynı zamanda plazmadaki seviyesinin üç misli kadar seviyede eritrositlerde birikmektedir.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid ağırlıklı olarak değişmemiş ilaç şeklinde atılmaktadır.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid terminal eliminasyon fazında ortalama 6 ila 15 saat arasındaki yarılanma ömrü ile plazmadan atılmaktadır. Tekrarlayan dozlarda hidroklorotiyazid kinetiği değişmemiştir ve günde bir kere uygulandığında birikim minimal seviyededir. Emilen dozun yüzde 95'ten fazlası değişmemiş bileşik olarak idrarla atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Ortalama EAA artışı doğrusaldır ve terapötik aralıkta dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Glomerüler Filtrasyon Hızı 30-70 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30 ml/dakika) ve diyaliz uygulanan hastalarda LİMİTEN PLUS kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Valsartan, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu yüzden, diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Buna karşılık, hidroklorotiyazid vücuttan diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Böbrek yetmezliği durumunda, hidroklorotiyazidin ortalama doruk plazma seviyeleri ve EAA değerleri artmaktadır ve idrarla atılım hızı azalmaktadır. Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda, ortalama eliminasyon yarılanma ömrü neredeyse ikiye katlanmıştır. Hidroklorotiyazidin renal klerensi de böbrek fonksiyonları normal olan, 300 mL/dakika civarında renal klerense sahip hastalara nazaran büyük miktarda azalmaktadır. Bundan dolayı, LİMİTEN PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan (GFR <30 mL/dakika) hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

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

Valsartanın şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması konusunda herhangi bir veri yoktur. Karaciğer hastalığı hidroklorotiyazid farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemez ve bu hastalarda hidroklorotiyazid dozunun azaltılmasının gerekli olduğu düşünülmez. Ancak LİMİTEN PLUS, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve biliyer obstrüktifi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Valsartan - Hidroklorotiyazid

Çeşitli hayvan türleri kullanılarak yapılan ve ilaç emniyetini araştıran çeşitli klinik-öncesi çalışmalarda, insanlarda terapötik dozlarda valsartan:hidroklorotiyazid kullanımını engelleyecek bulgulara ulaşılmamıştır. Sıçanlarda yüksek doz (100:31,25 - 600:187,5 mg/kg) valsartan + hidroklorotiyazid, eritrosit parametrelerinde (sayı, hemoglobin, hematokrit) azalmaya ve böbrek hemodinamiğinde değişiklik kanıtlarının (plazma üre düzeyinde orta-ileri derecede yükselme, plazma potasyum ve magnezyum düzeylerinde artış, idrar hacminde ve idrara çıkan elektrolitlerde hafif bir artış, en yüksek dozlarda minimal-hafif tübüler bazofili ve afferent arteriol hipertrofisi) ortaya çıkmasına neden olmuştur. Marmosetlerde (30:9,375 - 400:125 mg/kg) yine benzer değişiklikler, özellikle yüksek dozlarda olmak üzere daha şiddetli bir şekilde belirmiş ve nefropati sonucu üre ve kreatinin düzeyleri yükselmiştir. Marmosetlerde 30:9,373 ila 400:125 mg/kg'da gastrointestinal mukozal değişiklikler meydana gelmiştir.

Ayrıca sıçanlar ve marmosetlerde de böbrek jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi görülmüştür. Bütün bu değişiklikler, valsartan + hidroklorotiyazid kombinasyonunun özellikle

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

Valsartan + hidroklorotiyazid kombinasyonunun mutajen, klastojen ve karsinojen etki olasılıkları, iki bileşik arasında herhangi bir etkileşim kanıtı bulunmaması nedeniyle test edilmemiştir.

Valsartan

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

Birçok hayvan türü üzerinde yürütülen klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, insanlarda terapötik dozlarda valsartan kullanımını engelleyecek bulgulara ulaşılmamıştır. 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 marmosetlerde 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.

Hidroklorotiyazid

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Starch RX 1500

Krospovidon

Sodyum hidrojen karbonat

Aerosil 200

Magnezyum stearat

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

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Telefon : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

244/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ