KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
CARDOPAN PLUS 160 mg/12.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Valsartan 160 mg
Hidroklorotiyazid 12.5 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 2.94 mg
Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Çentiksiz, kiremit renkli, oblong film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon tedavisi.
- CARDOPAN PLUS, kan basıncı monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalardaki hipertansiyonun tedavisinde endikedir. Bu sabit doz kombinasyonu, ikinci basamak tedavisi olarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

Uygulama şekli:
CARDOPAN PLUS besinlerle birlikte ya da tek başına su ile birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

Karaciğer yetmezliği:
Kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz, 80 mg'ı aşmamalıdır. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez. Valsartan bileşeni nedeniyle şiddetli karaciğer yetmezliği ya da safra sirozu ve kolestazı bulunan hastalarda CARDOPAN 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 CARDOPAN PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlıkta.
- Gebelikte veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazda,
- Şiddetli renal yetmezlikte (kreatinin klirensi<30 ml/dk), anüride
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemide
- CARDOPAN PLUS ile aliskiren içeren ilaçların beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum elektrolit değişiklikleri
Valsartan

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

Hidroklorotiyazid
Hidroklorotiyazid dahil tiyazid diüretikler ile tedavi altında hipokalemi bildirilmiştir. Sık serum potasyumu takibi önerilir.
Hidroklorotiyazid dahil tiyazid diüretiklerle tedavi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz ile ilişkilendirilmiştir. Hidroklorotiyazid dahil tiyazidler, magnezyumun idrarla atılımını artırarak hipomagnezemiye neden olabilir. Tiyazid diüretikler kalsiyum atılımını azaltır. Bu hiperkalsemi ile sonuçlanabilir.
Diüretik tedavisi alan herhangi bir hastada olduğu gibi, uygun aralıklarla serum elektrolitlerinin periyodik tayini yapılmalıdır.

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar
Hidroklorotiyazid dahil olmak üzere tiyazid diüretik alan hastalar sıvı ya da elektrolit dengesizliği ile ilgili klinik belirtiler açısından gözlenmelidir.

Yüksek doz diüretik kullananlarda olduğu gibi ileri derecede sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalarda Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. Valsartan/hidroklorotiyazid

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

Şiddetli kronik kalp yetmezliği/ post-miyokardiyal infarktüsü ya da renin-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 blokörleri ile tedavi oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadir vakalarda akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle ile 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 Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Bu nedenle, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu nedeniyle, Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulamasının böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla da ilişkili olma olasılığı dışlanamamaktadır. CARDOPAN 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 Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanılmamalıdır.

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

Aortik ve mitral kapakçık stenozu, hipertrofik obstrüktifkardiyomiyopati:
Diğer tüm vazodilatatörlerde olduğu gibi, aortik ve mitral kapakçık stenozu ya da hipertrafik 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 (bkz. Bölüm 4.2.). Böbrek yetmezliği olan hastalarda CARDOPAN 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). Tiazidler, sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatik komaya neden olacağından karaciğer fonksiyon bozukluğu veya progresif karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun

azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Anjiyödem:
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. CARDOPAN PLUS anjiyödem geliştiren hastalarda acilen bırakılmalıdır ve bu hastalara CARDOPAN PLUS yeniden uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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

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

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

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

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

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

Koroidal efüzyon, miyop ve sekonder Akut dar açılı glokom:
Bir sülfonamid olan hidroklorotiyazid, görme alanı defekti beraberinde koroidal efüzyon, akut geçici miyop ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanan idiyosenkratik reaksiyonla

ilişkilendirilmiştir. Semptomlar arasında görsel keskinlik azalmasının akut olarak başlaması veya göz ağrısı bulunmaktadır ve genellikle ilacın başlamasını takiben saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen dar açılı glokom, kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir.

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

Melanom dışı cilt kanseri:
Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8)

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

Her bir film tablet laktoz monohidrat içerdiğinden, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Eşzamanlı kullanım önerilmez

Valsartan - Hidroklorotiyazid

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

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanım

Diğer antihipertansif ilaçlar: valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu, diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkisini artırabilir [örn. guanitidin, metildopa, beta blokörler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokorleri (ARB) ve direkt renin inhibitörleri (DRI)].

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

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

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

Eşzamanlı kullanım önerilmez

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

- Taşıyıcılar: İnsan karaciğer dokusu ile yapılan *in vitro* çalışmadan elde edilen bulgular, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATPIBI ve hepatik akış taşıyıcısı MRP2'nin bir substratı olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Alım taşıyıcısı (rifampin, siklosporin) veya akış taşıyıcısı (ritonavir) inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama valsartana sistemik maruziyeti artırabilir. Bu tür ilaçlarla eşzamanlı tedavi başlatılırken veya sonlandırılırken uygun dikkat gösterilmelidir.
- Valsartan ile monoterapi sırasında aşağıdaki ilaçlarla, klinik önemi olan herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir: Simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol indometasin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin ve indometasin, valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun hidroklorotiyazid bileşeni ile etkileşime girebilir (bkz. hidroklorotiyazid ile ilişkili etkileşimler)

Hidroklorotiyazid:

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanım

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

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

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

Torsades de pointes' e neden olabilecek tıbbi ürünler:

Hipokalemi riski nedeniyle, hidroklorotiyazid torsades de pointes'i indükleyebilecek tıbbi ürünlerle özellikle Sınıf Ia ve Sınıf III antiaritmikler ve bazı antipsikotiklerle ilişkili olduğunda 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).

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

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

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

Antikolinerjik ajanlar ve mide hareketini etkileyen diğer tıbbi ürünler: Tiyazid-tipi diüretiklerin biyoyararlanımı antikolinerjik ajanlarla (mesela atropin, biperiden) artabilir. Muhtemelen bunun nedeni gastrointestinal matilitenin ve mide boşalma hızının azalmasıdır. Tam tersine sisaprid gibi prokinetik ilaçlar tiyazid-tipi diüretiklerin biyoyararlanımını azaltabilir.

İyon değiştirici reçineler: Hidroklorotiyazid dahil tiyazid diüretiklerinin emilimi, kolestiramin veya kolestipol ile azalmaktadır. Bununla birlikte, hidroklorotiyazid ve reçine dozajı

ayarlanarak reçinenin uygulanmasından en az dört saat önce veya 4-6 saat sonra hidroklorotiyazid uygulanması etkileşim ihtimalini minimum seviyeye indirecektir.

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

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

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

Diazoksit: Tiyazid diüretikleri diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Betablokörler: 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 (örn., direkt vazodilatasyon aktivitesi veya sempatik merkezi sinir sistemi aktivitesini azaltarak) ortastatik hipotansiyonu artırabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadın hastalara, valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları ve hamile kalma riski var ise veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına bilgi vermeleri önerilmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktasyon dönemi
Valsartan'ın emzirme döneminde kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi mevcut değildir. Hidoklorotiyazid anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle CARDOPAN PLUS'ın laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
Valsartanın ya da hidroklorotiyazidin insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair bilgiler bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, valsartanın ya da hidroklorotiyazidin fertilite üzerindeki etkilerine işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç veya makine kullanılırken, zaman zaman baş dönmesi ya da bitkinlik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Plasebo ile karşılaştırıldığında valsartan + hidroklorotiyazid ile daha sık meydana gelen, klinik çalışmalarda bildirilmiş advers ilaç reaksiyonları ve laboratuar 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000); 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.

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: Vertigo

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon değerlerinin yükselmesi

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

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği

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

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)
Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Kimi zaman purpura ile birlikte trombositopeni
Çok seyrek: Lökopeni, agranülositoz, kemik iliği yetmezliği ve hemolitik aneınİ

Bilinmiyor: Aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın:Hipokalemi, yüksek dozlarda kan lipidlerinde artış
Yaygın: Hiponatremi, hipomagnezemi ve hiperürisemi
Seyrek: Hiperkalsemi, hiperglisemi, glikozüri ve diyabetik metabolik durumun ağırlaşması
Çok seyrek: Hipokloremik alkolozis

Psikiyatrik hastalıklar:
Seyrek: Depresyon, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları
Seyrek: Baş ağrısı, baş dönmesi ve parestezi

Göz hastalıkları
Seyrek: Görme bozukluğu
Bilinmiyor: Koroidal efüzyon, akut açı kapanması glokomu

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Kardiyak aritmileri

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Postüral hipotansiyon

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

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Azalmış apetit (iştahsızlık), hafif mide bulantısı ve kusma.
Seyrek: Gastrointestinal rahatsızlık, kabızlık ve ishal.
Çok seyrek: Pankreatit.

Hepato-bilier hastahklar
Seyrek: İntrahepatik kolestaz ya da sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ürtiker ve diğer deri döküntüsü formları
Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu
Çok seyrek: Nekrotizan vaskülit ve toksik epidermal nekroliz, kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozus reaktivasyonu
Bilinmiyor: Eritem multiforme

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

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Pireksi, asteni

Seçilen yan etkilerin tanımı
Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör blokörleri (valsartan) - diüretikler (hidroklorotiyazid)

ATC Kodu: C09D A03

Valsartan+hidroklorotiyazid ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda serum potasyumunda doza bağlı düşüşler meydana gelmiştir. Serum potasyumunda azalma, 12.5 mg hidroklorotiyazid verilenlere kıyasla 25 mg hidroklorotiyazid verilen hastalarda daha sık meydana gelmiştir. Valsartan/hidroklorotiyazid ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, hidroklorotiyazidin potasyum düşürücü etkisi, valsartanın potasyum tutucu etkisiyle hafifletilmiştir.

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

Valsartan

Valsartan, ağızdan alındığında aktif olan, spesifik bir anjiyotensin II (Ang II) reseptör blokörüdür. Özellikle, kendisinin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT_1 reseptör alt tipi üzerinde selektif etki gösterir. AT_1 reseptörünün Valsartan ile blokajını takiben artan plazma Ang II düzeyleri, bloke olmamış AT_2 reseptörünü uyarabilir ve bu durum da AT_1 reseptörünün etkisini dengeliyor gibi görünmektedir. AT_1 reseptöründe hiçbir kısmi agonist etkisi olmayan valsartanın bu reseptöre olan afinitesi, AT_2 reseptörüne olanın yaklaşık 20 000 katıdır.

Valsartan, aynı zamanda kininaz II adıyla da bilinen, anjiyotensin I' i anjiyotensin II'ye dönüştüren ve bradikinini parçalayan bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. ADE üzerinde hiçbir etkisi olmadığından ve bradikinin veya P maddesi potansiyalizasyonu söz konusu olmadığından, anjiyotensin II reseptör blokörlerinin öksürük ile ilişkili olması olası değildir. Valsartanın bir ADE inhibitörü ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, valsartan ile tedavi edilen hastalarda kuru öksürük görülme sıklığının, ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak ($p< 0.05$) az olduğu gözlenmiştir (sırasıyla % 2,6'ya karşı % 7,9). ADE inhibitor tedavisi süresince kuru öksürük öyküsü olan hastalar ile yapılan bir klinik çalışmada, öksürük bildirilen valsartan alan hastaların % 19.5'i ve tiyazid diüretiği alan hastaların % 19.0'unda öksürük görülürken, ADE inhibitor tedavisi görenlerin% 68.5'inde öksürük görülmüştür. ($p < 0.05$).

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

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

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

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

Tip 2 diyabetli ve mikroalbüminürili hipertansif hastalarda, valsartanın idrarla albümin atılımını azalttığı gösterilmiştir. MARVAL (Valsartan ile Mikro Albüminüri Azaltma) çalışmasında, mikroalbüminürili (valsartan: 58 µg/dak; amlodipin: 55,4 µg/dak), normal veya yüksek kan basıncına ve korunmuş böbrek fonksiyonuna sahip (kan kreatinini <120 µmol/l) 332 tip 2 diyabetli hastada (ortalama yaş: 58; 265 erkek) amlodipine (5-10 mg/günde bir) karşı valsartan (80-160 mg/günde bir) ile idrar albümin atılımındaki (UAE) azalma değerlendirilmiştir. 24. haftada, UAE, her iki grupta benzer kan basıncı düşüşü oranlarına rağmen valsartan ile %42 (–24,2 µg/dak; %95 CI: –40,4 ila -19,1) ve amlodipin ile yaklaşık %3 (–1,7 µg/dak; %95 CI: –5,6 ila -14,9) azalmıştır ($p<0,001$). Diovan Proteinüri Azaltma (DROP) çalışmasında, tip 2 diyabetli, albüminürili (ortalama=102 µg/dak; 20-700 µg/dak) ve böbrek fonksiyonu korunmuş (ortalama serum kreatinini = 80 µmol/l) 391 hipertansif hastada (BP=150/88 mmHg) valsartanın UAE'yi azaltmadaki etkililiği daha detaylı incelenmiştir. Hastalar 3 doz valsartan dozundan birine (160, 320 ve 640 mg/gün) randomize edilip 30 hafta tedavi edilmiştir. Çalışmanın amacı, tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda UAE'yi azaltmak

için optimum valsartan dozunu belirlemektir. 30. haftada, UAE'deki yüzde değişim valsartan 160 mg ile başlangıca göre %36 (%95 CI: %22 ila 47) ve valsartan 320 mg ile %44 (%95 CI: %31 ila 54) oranında anlamlı olarak azalmıştır. 160-320 mg valsartanın, tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda UAE'de klinik olarak anlamlı azalmalar sağladığı sonucuna varılmıştır.

Diğer: renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı
İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 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 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.

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

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir

ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.4627 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı (≥50,000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR; Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

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

Valsartan

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

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

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

Eliminasyon:
Valsartan, çok üslü bir yıkılma kinetiğine sahiptir ($t_{1/2}$ alfa< 1 saat ve $t_{1/2}$ beta yaklaşık 9 saat). Valsartan temelde dışkı (dozun yaklaşık %83'ü) ve idrar (dozun yaklaşık %l3'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.

Hidroklorotiyazid

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

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

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

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:
Ortalama EAA artışı doğrusaldır ve terapötik aralıkta dozla orantılı dır .

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30 ml/dakika) olan ve diyaliz uygulanan hastalarda Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Valsartan, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu yüzden, diyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Buna karşılık, hidroklorotiyazid vücuttan diyaliz ile uzaklaştırılabilir.Böbrek yetmezliği durumunda, hidroklorotiyazidin ortalama doruk plazma seviyeleri ve EAA değerleri artmaktadır ve idrarla atılım hızı azalmaktadır. Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazid EAA değerinde 3 kat artış gözlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda EAA'da 8 kat artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

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

Valsartanın şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması konusunda herhangi bir veri yoktur. Karaciğer hastalığı hidroklorotiyazid farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemez.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

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

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

Valsartan – hidroklorotiyazid kombinasyonunun yüksek dozları, eritrosit indekslerinde (sıçanlarda 100 + 31 mg/kg/gün ve marmosetlerde 30 + 9 mg/kg/günden itibaren eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit) düşüşlere neden olmuştur. Sıçandaki bu dozlar, mg/m^2 bazında valsartan ve hidroklorotiyazidin maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla 3 ve 12 katını temsil eder. Marmosetteki bu dozlar, mg/m^2 bazında valsartan ve hidroklorotiyazid için önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) sırasıyla 0,9 ve 3,5 katını temsil eder. (Hesaplamalar, 25 mg/gün hidroklorotiyazid ile kombinasyon halinde 320 mg/gün oral valsartan dozunu ve 60 kg'lık bir hastayı varsaymaktadır).

Marmosetlerde mide mukozasında hasar gözlenmiştir (30 + 9 mg/kg/günden itibaren). Kombinasyon ayrıca böbrekte afferent arteriyollerin hiperplazisine yol açmıştır (sıçanlarda 600 + 188 mg/kg/gün ve marmosetlerde 30 + 9 mg/kg/günde). Marmosette bu dozlar mg/m2 bazında valsartan ve hidroklorotiyazidin maksimum önerilen insan dozu (MRHD) sırasıyla 0,9 ve 3,5 katını temsil eder. Sıçandaki bu dozlar mg/m^2 bazında valsartan ve hidroklorotiyazidin maksimum önerilen insan dozu (MRHD) sırasıyla 73 ve 18 katını temsil eder. (Hesaplamalar, 25 mg/gün hidroklorotiyazid ile kombinasyon halinde 320 mg/gün oral valsartan dozunu ve 60 kg'lık bir hastayı varsaymaktadır).

Yukarıda bahsedilen etkilerin, yüksek valsartan dozlarının farmakolojik etkilerinden (renin üreten hücrelerin uyarılmasıyla, anjiyotensin II'nin indüklediği renin salınımı inhibisyonunun bloke edilmesi) kaynaklandığı görülmektedir ve ayrıca ADE inhibitörleri ile ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların, insanlarda valsartanın terapötik dozlarının kullanımıyla hiçbir ilgisi olmadığı görülmektedir.
Valsartan – hidroklorotiyazid kombinasyonu, iki madde arasında herhangi bir etkileşim kanıtı olmadığından mutajenite, kromozomal kırılma veya kanserojenisite açısından test edilmemiştir. Bununla birlikte, bu testler valsartan ve hidroklorotiyazid ile ayrı ayrı

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

Sıçanlarda, gebeliğin ve emzirmenin son günlerinde valsartanın maternal olarak toksik dozları (600 mg/kg/gün), yavrularda daha düşük sağkalım, daha düşük kilo alımı ve gelişmede gecikmeye (kulak kepçesi ayrılması ve kulak kanalı açılması) yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.6). Sıçanlardaki bu dozlar (600 mg/kg/gün), mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 18 katıdır (hesaplamalarda, 320 mg/günlük bir oral doz ve 60 kg'lık bir hasta varsayılmaktadır). Sıçanlarda ve tavşanlarda valsartan/hidroklorotiyazid ile benzer bulgular görülmüştür. Sıçan ve tavşanlarda valsartan/hidroklorotiyazid ile yapılan embriyo-fetal gelişim (Bölüm II) çalışmalarında teratojenisiteye dair bir kanıt bulunmamıştır; bununla birlikte, maternal toksisite ile ilişkili fetotoksisite gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102
Prejelatinize nişasta
Koloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 3000
Triasetin
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 98 film kaplı tablet içeren PVDC/ AL folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

214/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.01.2008
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ