KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALSO PLUS 160 mg / 25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valsartan	160 mg
Hidroklorotiazid	25 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum lauril sülfat	3.5 mg
Mannitol	51.5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Açık kahve renkli, oblong, bombeli bir yüzü çentikli film tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisi.

VALSO 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 VALSO PLUS dozu, günde 1 film kaplı tablettir.

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

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta şiddetteki böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi > 30 ml/dakika) dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Safra kökenli olmayan, kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:
VALSO PLUS 'ın çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği gösterilmemiştir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Valsartan, hidroklorotiazid, diğer sülfonamidler veya VALSO PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlık.

Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

Şiddetli karaciğer bozukluğu, safra sirozu ve kolestaz.

Anüri, şiddetli böbrek yetersizliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika).

Tedaviye cevap vermeyen hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemi.

Gut hastalığı.

4.4. Özel kulllanım uyarıları ve önlemleri

Serum elektrolit değişiklikleri
Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlar VALSO PLUS ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleriyle tedavi gören hastalarda hipokalemi bildirilmiştir. Serum potasyumunun sık aralıklarla izlenmesi önerilir.

Hidroklorotiazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretik tedavisi ile ilişkili hiponatremi ve hipokloremik alkaloz bildirilmiştir. Hidroklorotiazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, idrarla atılan magnezyum miktarını artırır ve hipomagnezemiye neden olabilirler.

Tiyazid grubu diüretikler ile kalsiyum atılımı azalır ve bu hiperkalsemiye neden olabilir. Paratiroid fonksiyonu için yapılan testlerden önce tiyazidler kesilmelidir.

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar
Yüksek doz diüretik kullananlarda olduğu gibi ileri derecede sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalarda VALSO PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. VALSO PLUS ile tedaviye başlanmadan önce, mevcut sodyum ve/veya hacim açığı düzeltilmelidir.

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

Böbrek arter stenozu
Bir veya her iki böbrek arterinde stenoz mevcut olan hastalarda ya da böbrek arterinde stenoz gelişmiş olan, tek böbrekli hastalarda VALSO PLUS'ın güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmemiştir.

Böbrek bozukluğu
Böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi > 30 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer bozukluğu
Kolestazı olmayan, hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ancak, VALSO PLUS dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer hastalığı, hidroklorotiazid farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik yapmaz.

Sistemik lupus erythematosus
Hidroklorotiazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklerin sistemik lupus erythematosusu aktif duruma geçirebildiği veya şiddetlendirebildiği bildirilmiştir.

Diğer metabolizma bozuklukları
Hidroklorotiazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, glikoz toleransını değiştirebilir; kolesterol, trigliserit ve ürik asit düzeylerini yükseltebilir.

Yardımcı madde:
Sodyum: VALSO PLUS her bir film tablette 3,5 mg sodyum lauril sülfat içerir. Sodyum miktarının az olması nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

Mannitol: VALSO PLUS her bir film tablette 51,5 mg mannitol içerir. Bu dozda mannitole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antihipertansif ilaçlar ile birlikte kullanılması, antihipertansif etkisini artırabilir.

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.

ADE inhibitörleri ve tiyazid grubu diüretikler ile birlikte kullanılması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında reversible artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Valsartan ile lityumun birlikte kullanılması konusunda herhangi bir deneyim olmadığından, böyle bir uygulama sırasında serum lityum konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.

Valsartan ile monoterapi sırasında aşağıdaki ilaçlarla, klinik önemi olan herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir: Simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol indometasin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.
VALSO PLUS 'ın tiyazid komponentine bağlı olarak, aşağıdaki ilaç etkileşimleri görülebilir:

Hidroklorotiazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, kürar türevlerinin etkisini güçlendirir.

Salisilik asit türevleri, indometasin gibi nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların birlikte kullanılması, VALSO PLUS'ın tiyazid komponentinin diüretik ve antihipertansif etkilerini zayıflatabilir. Aynı zamanda mevcut hipovolemi, akut böbrek yetersizliğini başlatabilir.

Potasyum atılmasına yol açan diüretikler (kaliüretikler), kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karboneksolon, penisilin G ve salisilik asit türevleri, diüretiklerin hipokalemik etkilerini artırabilir.

İstenmeyen etki olarak gelişebilen, tiyazidlere bağlı hipokalemi veya hipomagnezemi, digitalise bağlı kalp aritmilerinin başlamasını kolaylaştırabilir.

İnsülin ve oral antidiabetik ajanların dozlarının yeniden ayarlanmasına ihtiyaç doğabilir.

Birlikte hidroklorotiazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklerin kullanılması, allopurinole karşı gelişecek aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını yükseltebilir, amantadine bağlı advers etkilerin gelişme riskini artırabilir, diazoksitin hiperglisemik etkisini şiddetlendirebilir ve siklofosfamid, metotreksat gibi sitotoksik ilaçların böbreklerden atılmasını azaltabilir ve bunların miyelosupressif etkilerini güçlendirebilir.

Atropin, biperiden gibi antikolinerjik ilaçlar, gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızında azalma nedeniyle, tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir.

Literatürde, hidroklorotiazid ve metildopanın birlikte kullanılmasından kaynaklanan hemolitik anemi vakaları vardır.

Kolestiramin (anyon değiştirici reçine), tiyazid grubu diüretiklerin emilimini azaltır.

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

Birlikte siklosporin kullanılması, hiperürisemi ve gut-tipi komplikasyon gelişme riskini artırabilir.

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

Alkol, kan basıncının daha fazla düşmesine ve/veya baş dönmesine veya bayılmaya neden olabilir. Bu nedenle, VALSO PLUS'ın alkolle kullanımından kaçınılmalıdır.

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, Birinci trimester için C, ikinci ve üçüncü trimester için D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonel/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
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 ve fetus ölümlerine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca retrospektif verilerde, gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı potansiyel doğum defektleri riski ile ilişkilendirilmiştir. Hidroklorotiazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklere intrauterin olarak maruz kalınmasına fetal veya neonatal trombositopeni eşlik eder ve erişkinlerde görülen diğer advers reaksiyonlarla birlikte görülebilir. İstemeyerek valsartan kullanan gebe kadınlarda spontan düşük, oligohidramniyon ve yeni doğan renal bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle VALSO PLUS, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) doğrudan etkili diğer bütün ilaçlar gibi, gebelik veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır (bakınız Kontrendikasyonlar). 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. Tedavi sırasında gebelik fark edilecek olursa, VALSO PLUS kullanımı mümkün olan en kısa zamanda durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi
Valsartan'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sıçanlarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir.

Hidroklorotiazid anne sütünde VALSO PLUS'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

VALSO PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Valsartan / hidroklorotiazid kombinasyonunun ilaç güvenliği, 4300'den fazla sayıda hastada değerlendirilmiştir.
Advers etkiler, genellikle hafif ve geçici olmuştur.
Toplam 7616 hastanın katıldığı kontrollü 3 çalışmada, 4372 hasta valsartan ve hidroklorotiazid kombinasyonu kullanmıştır. Valsartan / hidroklorotiazid ile tedavide görülen advers etki insidansı, plasebo ile görülene benzer bulunmuştur. İlaç ile ilgili olup olmadığına bakılmaksızın Valsartan / hidroklorotiazid kullanımı sırasında görülen ve insidansı %1 ya da daha yüksek olan advers etkiler, aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Tablo 1

	Valsartan/HCTZ (%) N=4372†	Plasebo (%) N=262
Baş ağrısı	3.7	14.5
Sersemlik	3.5	3.8
Yorgunluk	2.4	1.9
Nazofarenjit‡	1.6	1.5
Üst solunum yolu infeksiyonu	1.2	3.4
Öksürük	1.2	0.8
Diyare	1.1	1.1
Artralji	1.0	1.1
Sırt Ağrısı	1.2	2.7

† Valsartan 80, 160 mg ve 320 mg ile HCTZ 12.5 ve 25 mg'ın tüm kombinasyonlarını kapsar.

‡ Nazofarenjit farenjiti ve riniti kapsar.

HCTZ= Hidroklorotiazid

%1'in altında olan diğer istenmeyen etkiler karın ağrısı, üst karın ağrısı, anksiyete, artrit, asteni, bronşit, akut bronşit, göğüs ağrısı, sersemlik, dispepsi, dispne, ağız kuruluğu, erektil disfonksiyon, gastroenterit, hiperhidrozis, hipoastezi, hipokalemi, hipotansiyon, nezle, uykusuzluk, kas spazmları, kaslarda gerginlik, bulantı, nazal konjestiyon, boyun ağrısı, ödem, periferal ödem, orta kulak iltihabı, ekstremitelerde ağrı, palpitasyon, parestezi, faringolaringal ağrı, polakiüri, preksi, sinüs konjestiyonu, sinüzit, uyku hali, ligament zedelenmesi, taşikardi, kulak çınlaması, üriner kanal infeksiyonu, vertigo, viral infeksiyon, bulanık görme, görme bozukluğudur. Bu etkilerin tedavi ile nedensel ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Piyasaya verildikten sonra elde edilen veriler, çok ender olgularda anjiyoödem, döküntü, kaşıntı ve serum hastalığı ve vaskülit dahil diğer aşırı duyarlılık / alerjik reaksiyonlar göstermiştir. Granülositik filtrasyon ile hidroklorotiazid tarafından indüklenmiş pulmoner ödem ve alveolar membranlarda IgG depolanmasının görüldüğü birkaç vaka da bildirilmiştir. Non- kardiyojenik pulmoner ödem hidroklorotiazide karşı ender olarak gelişen idiyosenkratik reaksiyon ile immünolojik olarak ilgili olabilir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100,<1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000, <1/100); seyrek (≥1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonu
Yaygın olmayan: Bronşit, akut bronşit, nezle, sinüzit, viral infeksiyon

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Yaygın: Nötropeni
Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Çok seyrek: Serum hastalığı da dahil diğer aşırı duyarlılık / alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın olmayan: Hipokalemi

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın olmayan: Anksiyete, uykusuzluk, uyku hali

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Göz bozuklukları
Yaygın olmayan: Bulanık görme, görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak bozuklukları
Yaygın olmayan: Orta kulak iltihabı, kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak bozukluklar
Yaygın olmayan: Palpitasyon, taşikardi

Vasküler bozukluklar
Yaygın olmayan: Hipotansiyon
Çok seyrek: Vaskülit

Solunum sistemi bozuklukları
Yaygın: Öksürük
Yaygın olmayan: Dispne, nazal konjestiyon, faringolaringal ağrı, sinüs konjestiyonu

Gastrointestinal bozukluklar
Yaygın: Diyare
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, gastroenterit, bulantı

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Yaygın olmayan: Parestezi
Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, kaşıntı, hiperhidrozis

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları
Yaygın: Artralji, sırt ağrısı
Yaygın olmayan: Artrit, göğüs ağrısı, kas spazmları, kaslarda gerginlik, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, ligament zedelenmesi

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları
Yaygın olmayan: Üriner kanal infeksiyonu, polakiüri

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Yaygın: Yorgunluk
Yaygın olmayan: Asteni, erektil disfonksiyon, ağız kuruluğu, ödem, periferal ödem, hipoastezi, preksi

Laboratuvar bulguları
Serum potasyumunda % 20'den daha fazla artış saptanan hasta oranları, Valsartan / hidroklorotiazid kullananlarda % 3.7, plasebo kullananlarda % 3.1 olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Plasebo verilen kontrollü klinik çalışmalarda, Valsartan / hidroklorotiazid alan hastaların sırasıyla % 0.4 ve % 6.3'ünde kreatinin ve kan üre azotu (BUN) seviyelerinde sırasıyla % 1.9 ve % 14.7 yükselme gözlenmiştir.

Plasebo verilen hastaların % 0.4 'üne karşı, Valsartan / hidroklorotiazid ile tedavi edilen hastaların % 0.1'inde nötropeni gözlenmiştir.

Valsartan

Valsartan monoterapisi ile yapılan klinik çalışmalarda çalışma ilacıyla nedensel ilişkisine bakılmaksızın görülen diğer ilave advers etkiler:
İnsidansı %1'den düşük olanlardır (libido azalması, akut böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon değerlerinde geçici yükselmeler).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid, çoğu zaman Valsartan / hidroklorotiazid kombinasyonundan daha yüksek dozlarda olmak üzere, yıllardan beri yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hidroklorotiazid dahil tiyazid grubu diüretik monoterapisi alan hastalarda aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Elektrolitler ve metabolik bozukluklar:
(Bkz . Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Diğerleri:
Yaygın:
Ürtiker ve deri döküntülerinin diğer formları, iştah kaybı, hafif bulantı ve kusma, alkolün, sedatiflerin veya anesteziklerin etkisiyle şiddet kazanabilen ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon

Seyrek:
Fotosensitizasyon, karında sıkıntı hissi, kabızlık, ishal kolestaz veya sarılık, kalpte aritmiler, baş ağrısı, sersemlik, uyku bozuklukları, depresyon, paresteziler, görme bozuklukları, bazen purpurayla birlikte olmak üzere trombositopeni.

Çok seyrek:
Nekrotizan vaskülit ve toksik epidermal nekroliz, lupus erythematosus benzeri deri reaksiyonları, derideki lupus erythematosusun reaktivasyonu, pankreatit, lökopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, aşırı duyarlık reaksiyonları, pnömonit ve akciğer ödemi dahil solunum sorunları.

Şüpheli advers reakiyonların 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

VALSO PLUS ile doz aşımı konusunda herhangi bir deneyim olmamakla birlikte, bu gibi vakalarda beklenecek başlıca belirti bilinç bulanıklığı, dolaşım kollapsı ve/veya şoka yol açabilen belirgin hipotansiyondur. Eğer hasta ilacı yeni almışsa kusturulmalıdır. Aksi takdirde intravenöz yoldan serum fizyolojik infüzyonu uygulanır.
Valsartan plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlandığından, hemodiyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılamaz, hidroklorotiazid ise diyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: C09DA03

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 alttipi 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 bradikinini 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 % 7.9'a karşı % 2.6). 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'u, ADE inhibitor tedavisi görenlerin % 68.5'i ile karşılaştırılmıştır ($p<0.05$).

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 hidroklorotiazid ile birlikte kullanılması, kan basıncında önemli bir ilave azalma sağlar.

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, NaCl ortak taşıyıcısını inhibe ederek etki gösterirler; burada olasılıkla klorür iyonunun geri emilme 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Valsartanla birlikte verilen hidroklorotiazidin sistemik biyoyararlanımı %30 kadar azalır. Valsartan kinetiği ise, hidroklorotiazidin 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 hidroklorotiazidin kombine kullanımını etkilemez.

Valsartan

Emilim:
Absorbe edilen miktar oldukça değişken olduğu halde, ağızdan alınan valsartan hızla emilir, ancak emilen miktar çok değişik olabilir. 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 saatten sonraki plazma valsartan konsantrasyonları bakımından, ilacı aç karnına ve tok karnına alan gruplar arasında fazla bir

fark yoktur. 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. Kararlı durumdaki dağılım hacmi düşüktür (yaklaşık 17 litre). Plazma klerensi, karaciğerden geçen kan miktarı (saatte yaklaşık 30 litre) göz önünde tutulduğunda nispeten yavaştır (saatte yaklaşık 2 litre).

Biyotransformasyon:
Valsartan, çok üslü bir yıkılma kinetiğine sahiptir (t1/2 alfa<1 saat ve t1/2 beta yaklaşık 9 saat). Plazma klerensi, karaciğerden geçen kan miktarı (saatte yaklaşık 30 litre) göz önünde tutulduğunda nispeten yavaştır (saatte yaklaşık 2 litre).

Eliminasyon:
Emilen valsartan dozunun %70'i dışkı ve %30'u idrarla, başlıca değişikliğe uğramamış şekilde vücuttan uzaklaştırılır.

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.

Hidroklorotiazid

Emilim:
Ağızdan alınan hidroklorotiazid, hızla emilir (t_{maks} yaklaşık 2 saattir); süspansiyon ve tablet formülasyonlarının emilim karakteristikleri birbirine benzer. Hidroklorotiazidin yemeklerle birlikte alınmasının, açlık durumuna kıyasla sistemik biyoyararlanımı artırdığından söz eden yayınlar kadar, azalttığından söz eden yayınlar da vardır. Ancak bu etkiler hafiftir ve klinikte önemi azdır.

Dağılım:
Dağılım ve emilim kinetikleri genellikle, terminal yarı-ömrün 6-15 saat arasında değiştiği bir bi-eksponansiyel azalma kinetiği şeklinde tarif edilmiştir.

Biyotransformasyon:
Hidroklorotiazid biyotransformasyona uğramaz fakat böbrekte hızla elimine olur.

Eliminasyon:
Oral hidroklorotiazidin mutlak biyoyararlanımı % 60-80'dir; emilen dozun > %95'i değişmemiş olarak idrarla; yaklaşık % 4'ü ise bir hidroliz ürünü olan 2-amino-4-kloro-*m*-benzendisülfonamid olarak vücuttan uzaklaştırılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Terapötik alanda ortalama EAA artışı lineer olup kullanılan dozla orantılıdır.
Tekrarlanan doz kullanımında hidroklorotiazid kinetiği değişmez ve günde tek doz şeklindeki kullanımda birikim minimaldir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klerensi 30-70 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) olan ve diyaliz uygulanan hastalarda VALSO PLUS kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Valsartan, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu yüzden, diyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Buna karşılık, hidroklorotiazid vücuttan diyaliz ile uzaklaştırılabilir. Hidroklorotiazidin renal klerensinde pasif filtrasyon ve böbrek tübülleri içerisine aktif sekresyon söz konusudur. Vücuttan neredeyse tamamı böbrek yoluyla uzaklaştırılan bir bileşikten beklendiği üzere böbrek fonksiyonu, hidroklorotiazid kinetiği üzerinde belirgin etkiye sahiptir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

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 hidroklorotiazid farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemez ve bu hastalarda hidroklorotiazid dozunun azaltılmasının gerekli olduğu düşünülmez.

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 hidroklorotiazidin sistemik klerensinin, ileri yaştaki hem sağlıklı hem de hipertansif kişilerde, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla azaldığı izlenimini vermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Çeşitli hayvan türlerinde valsartan, hidroklorotiazid ve valsartan + hidroklorotiazid kullanılarak yapılan ve ilaç emniyetini araştıran çeşitli klinik-öncesi çalışmalarda, sistemik toksisiteye veya hedef-organ toksisitesine ait hiçbir kanıtla karşılaşılmamıştır. Sıçanlarda yüksek doz (100:31.25 - 600:187.5 mg/kg) valsartan + hidroklorotiazid, 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.

Her iki türde de renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi görülmüştür. Bütün bu değişiklikler, valsartan + hidroklorotiazid kombinasyonunun özellikle marmosetlerde olmak üzere uzun süreli hipotansiyona yol açmak bakımından aditif değil de sinerjik nitelikteki farmakolojik etkisine bağlanmıştır (bu kombinasyonun hipotansif etkisi, valsartan monoterapisindekinin yaklaşık 10 katıdır). Valsartan + hidroklorotiazidin insanlardaki

terapötik dozlarında, renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi herhangi bir öneme sahip gözükmemektedir. Klinik-öncesindeki başlıca ilaç emniyeti bulguları, aralarında etkileşim kanıtı olmaksızın sinerjik etki sergileyen 2 bileşiğin farmakolojik etkisine bağlanmıştır. 2 bileşiğin klinikteki etkileri aditif karakterdedir ve sözü edilen klinik-öncesi bulguların herhangi bir klinik önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Valsartan + hidroklorotiazid kombinasyonunun mutajen, klastojen ve karsinojen etki olasılıkları, 2 bileşik arasında herhangi bir etkileşim kanıtı bulunmaması nedeniyle test edilmemiştir. Ancak valsartan ve hidroklorotiazid mutajen, klastojen ve karsinojen etki bakımından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve negatif sonuç alınmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sodyum lauril sülfat
Kollidon VA 64
Kollidon CL-SF
Kollidon CL
Aerosil 200
Magnezyum stearat
Opadry Brown (20A36650) (Talk, kırmızı demir oksit, sarı demir oksit, siyah demir oksit, hidroksipropil selüloz, titanyum dioksit, hipromelloz)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/ACLAR/PVC – Al blister

28 veya 98 film tablet içeren blister 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD. ŞTİ.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

242/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--