

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREMIUM PLUS 80 mg/12.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Valsartan	80 mg
Hidroklorotiyazid	12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidr	80.0 mg
Laktoz monohidrat	43.8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe renkli, oblong, bikonveks, bir tarafı 81 baskılı, diğer tarafı VLS baskılı film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon tedavisi.
- PREMIUM 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 PREMIUM 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:

PREMIUM 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 PREMİUM 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 PREMİUM PLUS kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3,4.4. ve 5.2),

Pediyatrik popülasyon:

PREMİUM PLUS'ın güvenlik ve etkinlik verilerinin olmaması sebebiyle 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik 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 PREMİUM PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazda,
- Hidroklorotiyazid nedeniyle PREMİUM PLUS anürisi olan hastalarda,
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemide
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus (Tip 2 diyabet) veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum elektrolit değişiklikleri:

Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlar PREMİUM 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) PREMİUM 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 PREMİUM PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. PREMİUM 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 PREMİUM PLUS kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

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

Primer hiperaldosteronizm:

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

Aortik ve mitral kapakçık stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati:

Diğer tüm vazodilatörlerde 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 PREMİUM 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 diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR<30 ml/dk olan hastalarda bile yararlı olabilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2). Böbrek yetmezliği olan hastalarda PREMİUM PLUS kullanılırken serum potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Böbrek transplantasyonu:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Duyarlı kişilerde özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskiren ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler ya da ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3).

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. PREMİUM PLUS anjiyödem geliştiren hastalarda acilen bırakılmalıdır ve bu hastalara PREMİUM 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 tanısız 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 görüldüğü takdirde, güneşe ya da suni UVA'ya (ultraviyole ışınlarına) maruz kalan bölgelerin korunması önerilir.

Gebelik:

Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar) tedavisine gebelik sırasında başlanmamalıdır. AIIRA tedavisine devam edilmesinin mutlaka gerekli görüldüğü durumlar haricinde, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için güvenlik 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 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 alınamadığı takdirde hemen tıbbi veya cerrahi tedavi gerekebilmektedir. Akut dar açılı glokom oluşumundaki risk faktörleri arasında sülfonamide veya penisiline karşı alerji öyküsü bulunmaktadır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Valsartan-hidroklorotiazit

PREMIUM 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, PREMİUM PLUS ile lityum toksisitesi riskinin artabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, eşzamanlı kullanım sırasında serum lityum konsantrasyonlarının dikkatle izlenmesi önerilir.

Valsartan

Aliskiren ile birlikte kullanım:

ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı 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 inhibitörleri) 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, PREMİUM PLUS 'ın tiyazid bileşeni sebebiyle gelişebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar: Tiyazidler, diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkisini artırabilir [örn. guanitidin, 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, pimoziid, haloperidol, droperidol)
- Diğerleri (örneğin bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin i.v., halofantrin, ketanserine, 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 bağı olası fonksiyonel böbrek yetmezliğiyle indüklenen laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

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

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

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfipirazon ve allopurinol): Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebileceğinden, ürikozürük ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid ya da sülfipirazon 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 siklofosfamid, 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 değıştirici 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 olduğı 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 kalsiyumun yeniden emilimini artırarak hiperkalsemiye 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 metildopanin 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)

PREMIUM PLUS 'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

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

Anjiyotensin II antagonistlerin etki mekanizması nedeniyle, fetus için bir risk olacağı göz

ardı edilemez. Gebeliğin ikinci ve son üç aylık dönemlerindeki kadınlara anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi - RAAS üzerinde etkili spesifik bir ilaç grubu) verilmesi sonucu bu bileşiklere *in utero* maruz kalmasının, gelişmekte olan fetusa zarar verdiği (azalmış böbrek fonksiyonu, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve fetus ölümlerine (hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca retrospektif verilerde, gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı potansiyel doğum defektleri riski ile ilişkilendirilmiştir. İstemeyerek valsartan kullanan gebe kadınlarda spontan düşük, oligohidramniyon ve yenidoğan böbrek bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Anjiyotensin II Reseptör Antagonistlerine (AIIRA'lara) maruziyetin gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren gerçekleşmesi durumunda, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilir. Anneleri AIIRA almış olan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir.

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

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid 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 sıçanlarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir. Hidroklorotiyazid, plasentaya geçer ve anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle PREMİUM PLUS 'ın laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Özellikle yenidoğanın ya da prematüre bebeklerin emzirilmesi sırasında, emzirmede kullanım için güvenlik 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

PREMİUM 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 (≥ 10); yaygın (≥ 100 ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek (≥ 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

Arařtırmalar

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 PREMIUM PLUS 'ın da potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Valsartan:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemoglobinde azalma; hematokritte azalma; trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil diğeri 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: Karaciğeri fonksiyon değerlerinin yükselmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyödem, 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 bozuklukları 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 bozuklukları 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

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 bradikininin 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 diüretigi 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.

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

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 (oturur durumda 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Valsartanla birlikte verilen hidroklorotiyazidin sistemik biyoyaralanımı % 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, ilacı aç karnına ve tok karnına alan gruplar arasında benzerdir. EAA değerindeki bu azalmaya, terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Valsartan, çok üslü bir yıkılma kinetiğine sahiptir ($t_{1/2}$ alfa < 1 saat ve $t_{1/2}$ 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_{max} 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 PREMİUM PLUS 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 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, PREMİUM 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 düşünülmaz. Ancak PREMİUM 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 güvenlik 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 ortalleri 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 yaklaşık 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 güvenlik çalışmalarında, insanlarda terapötik dozlarda valsartan kullanımını engelleyecek bulgulara ulaşılmamıştır. Klinik öncesi güvenlik 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 fetotoksikite 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

Laktoz anhidr
Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz pH 105
Hidroksipropil selüloz LH-21
Magnezyum stearat
Kolloidal silikondiyoksit
Hipromelloz (E460)
Makrogol 8000
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al./PVC/PVDC blister
28 ve 84 film kaplı 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

227/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ