

## 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. Gerekliğinde 160 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid veya 320 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid kullanılabilir. Maksimal antihipertansif etki, 2-4 hafta içerisinde görülür.

##### Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:** Hafif-orta şiddetteki böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi > 30 ml/dakika) dozaj ayarlamasına 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 ayarlamasına ihtiyaç yoktur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

**Geriatrik 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, hidroklorotiyazid, diğer sülfonamidler veya PREMİUM PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- 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 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 diüretikleriyle tedavi gören hastalarda hipokalemi bildirilmiştir. Serum potasyumunun sık aralıklarla izlenmesi önerilir.

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretik tedavisi ile ilişkili hiponatremi ve hiperkloremik alkaloz bildirilmiştir. Hidroklorotiyazidin 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 PREMİUM PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. PREMİUM PLUS ile tedaviye başlanmadan önce, mevcut sodyum ve/veya hacim açığı düzeltilmelidir.

Hipotansiyon görülürse hasta sırtüstü yatırılmalı ve gerekirse intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Kas 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 PREMÍUM PLUS'ın güvenli bir şekilde kullanılabilceği 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, PREMÍUM PLUS dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer hastalığı, hidroklorotiyazid farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik yapmaz.

### Sistemik lopus erythematosus

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

### Diğer metabolizma bozuklukları

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, glikoz toleransını değiştirebilir; kolesterol, trigliserit ve ürik asit düzeylerini yükseltebilir.

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**

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, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid.

PREMIUM PLUS'ın tiyazid komponentine bağlı olarak, aşağıdaki ilaç etkileşimleri görülebilir:

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, krar türevlerinin etkisini güçlendirir.

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

Potasyum atılmasına yol açan diüretikler (kaliretikler), 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 hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklerin kullanılması, allapurinole karşı gelişebilecek aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını yükseltebilir, amantadine bağlı advers etkilerin gelişme riskini artırabilir, diazoksitin hiperglisemik etkisini şiddetlendirebilir ve siklofosamid, 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, hidroklorotiyazid ve metildopanın birlikte kullanılmasından kaynaklanana hemolitik anemi vakaları vardır.

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

Hidroklorotiyazidin 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 kullanımından kaçınılmalıdır.

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yrtlmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:** Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yrtlmemiştir.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D.

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/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 antagonistlerinin etki mekanizması nedeniyle, fetus için bir risk oluşacağı 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. Hidroklorotiyazidin 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 PREMİUM PLUS, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) doğrudan etkili 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 PREMİUM 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.

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

PREMİUM 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 veya makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Valsartan/hidroklorotiyazid'in 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 hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanmıştır. Valsartan/hidroklorotiyazid ile tedavide görülen advers etki insidansı, plasebo ile görülene benzer bulunmuştur. İlaç ile ilgili olup olmadığına bakılmaksızın valsartan/hidroklorotiyazid kullanımı sırasında görülen ve insidansı % 1 ya da daha yüksek olan advers etkiler, aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

**Tablo 1**

	Valsartan/HCTZ (%)	Plasebo (%)
	N=4372*	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 enfeksiyonu	1.2	3.4
Öksürük	1.2	0.8
Diyare	1.1	1.1
Atralji	1.0	1.1
Sırt ağrısı	1.2	2.7

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

\*\* Nazofarenjit farenjiti ve riniti kapsar.

HCTZ = Hidroklorotiyazid

% 1'in altında olan diğer istenmeyen etkiler karın ağrısı, üst karın ağrısı, aksiyete, 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, periferik ödem, orta kulak iltihabı, ekstremitelerde ağrı, palpasyon, parestezi, faringolarıngal ağrı, polakiüri, preksi, sinüs konjestiyonu, sinüzit, uyku hali, ligament zedelenmesi, taşikardi, kulak çınlaması, üriner kanal enfeksiyonu, vertigo, viral enfeksiyon, 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 hidroklorotiyazid tarafından indüklenmiş pulmoner ödem ve alveolar membranlarda IgG depolanmasının görüldüğü birkaç vaka da bildirilmiştir.

Non-kardiyojenik pulmoner ödem hidroklorotiyazide karşı ender olarak gelişen idiyosenkratik reaksiyon ile immünolojik olarak ilgili olabilir.

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

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Bronşit, akut bronşit, nezle, sinüzit, viral enfeksiyon

### **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, faringolarıngal 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 olmayan: Atralji, 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, periferik ödem, hipoastezi, preksi

**Laboratuvar bulguları**

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

Plasebo verilen kontrollü klinik çalışmalarda, valsartan/hidroklorotiyazid 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/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastaların % 0.1'inde nötrojeni 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).

**Hidroklorotiyazid**

Hidroklorotiyazid, çoğu zaman valsartan/hidroklorotiyazid'dekinden daha yüksek dozlarda olmak üzere, yıllardan beri yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hidroklorotiyazid 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 olarak:

Ürtiker ve deri döküntülerinin diğer formları, iştah kaybı, hafif bulantı ve kusma, alkolün, sedatiflerin veya anesteziğin etkisiyle şiddet kazanabilen ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon.

Seyrek olarak:

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

Çok seyrek olarak:

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

PREMIUM PLUS ile doz aşımı konusunda herhangi bir deneyim olmamakla birlikte, bu gibi vakalarda beklenen 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 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 sistemini (RAAS) aktif hormonu, ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiyotensin I(AT<sub>1</sub>)'den meydana getirilen anjiyotensin II (AT<sub>2</sub>)'dir. Özellikle kan basıncının hem doğrudan, hem de dolaylı yoldan düzenlenmesi olmak üzere, çok çeşitli fizyolojik etkilere sahip olan anjiotensin II, güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle doğrudan pressör cevaba yol açar. Ayrıca vücutta sodyum tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını teşvik eder.

Valsartan, ağızdan alındığında aktif olan, spesifik bir anjiyotensin II (Ang II) reseptör antagonistidir. Özellikle, kendisinin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT<sub>1</sub> reseptör alt-tipi üzerinde selektif etki gösterir. AT<sub>1</sub> reseptörünün Valsartan ile blokajını takiben artan plazma Ang II düzeyleri, bloke olmamış AT<sub>2</sub> reseptörünü uyarabilir ve bu durum da AT<sub>1</sub> reseptörünün etkisini dengeliyor gibi görünmektedir. AT<sub>1</sub> reseptörüne hiçbir kısmi agonist

etkisi olmayan valsartanın bu reseptöre olan afinitesi, AT<sub>2</sub> reseptörüne olanın yaklaşık 20.000 katıdır.

Valsartan, aynı zamanda kininaz II adıyla da bilinen, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren ve bradikininini parçalayan bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. Bradikininle ilgili yan etkilerin güçlenmesi, valsartan tedavisi sırasında beklenmez. Valsartanın bir ADE inhibitörü ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, valsartan ile tedavi edilen hastalarda kuru öksürük görülme sıklığının, ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak (p<0.05) az olduğu gözlenmiştir (sırasıyla % 7.9'a karşı % 2.6). ADE inhibitör 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 inhibitör 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 hidroklorotiyazid 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 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, anjiyotensin II'dir; be nedenle tiyazid grubu bir diüretikle birlikte bir anjiyotensin II reseptör antagonistinin verilmesi, bu diüretiklerin kullanımı ile ilişkili potasyum kaybını önleme eğilimi gösterir.

## **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:**

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 albümüni 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. ( $t_{1/2}$  alfa < 1 saat ve  $t_{1/2}$  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.

## **Hidroklorotiyazid**

### **Emilim:**

Ağızdan alınan hidroklorotiyazid, hızla emilir ( $t_{max}$  yaklaşık 2 saattir); süspansiyon ve tablet formülasyonlarının emilim karakteristikleri birbirine benzer. Hidroklorotiyazidin 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 değiştii bir bi-eksponansiyel azalma kinetiği şeklinde tarif edilmiştir.

### Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid biyotransformasyona uğramaz fakat böbrekte hızla elimine olur.

### Eliminasyon:

Oral hidroklorotiyazidin 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 hidroklorotiyazid kinetiği değişmez ve günde tek doz şeklindeki kullanımda birikim minimaldir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik:

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

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

#### Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

#### 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 PREMİUM PLUS kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Valsartan, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu yüzden, diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Buna karşılık, hidroklorotiyazid vücuttan diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Hidroklorotiyazidin renal klerensinde pasif filtrasyon ve böbrek tübüleri içerisinde aktif sekresyon söz konusudur. Vücuttan neredeyse tamamı böbrek yoluyla uzaklaştırılan bir bileşikten beklendiği üzere böbrek fonksiyonu, hidroklorotiyazid 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 hidroklorotiyazid farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemez ve bu hastalarda hidroklorotiyazid dozunun azaltılmasının gerekli olduğu düşünülmez.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Çeşitli hayvan türlerinde valsartan, hidroklorotiyazid ve valsartan + hidroklorotiyazid kullanılarak yapılan ve ilaç emniyetini araştıran çeşitli klinik-öncesi çalışmalarda, sistemik toksisiteye veya hedef-organ toksisitesine ait hiçbir kanıtla karşılaşmamıştır. Sıçanlarda yüksek doz (100:31.25 – 600:187.5 mg/kg) valsartan + hidroklorotiyazid, eritrosit parametrelerinde (sayı, hemoglobin, hematokrit) azalmaya ve böbrek hemodinamiğinde değişiklik kanıtlarının (plazma üre düzeyinde orta-ileri derede 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 hipertofisi) 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 + 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, renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi herhangi bir öneme sahip gözükmemektedir. Klinik-öncesindeki başlıca ilaç emniyet 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 + hidroklorotiyazid kombinasyonunun mutajen, klastojen ve karsinojen etki olasılıkları, 2 bileşik arasında herhangi bir etkileşim kanıtı bulunmaması nedeniyle test edilmemiştir. Ancak valsartan ve hidroklorotiyazid mutajen, klastojen ve karsinojen etki bakımından ayrı ayrı 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 silikondioksit  
Hipromelloz (E460)  
Makrogol 8000  
Titanyum dioksit (E171)  
Kırmızı demir oksit (E172)  
Sarı demir oksit (E172)  
Talk

## **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

## **6.3. Raf mr**

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 tablet içeren blister ambalaj.

## **6.6. Beğeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamığ 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.Ő.  
ReŐitpaŐa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4  
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul  
Tel: 0212 366 84 00  
Faks: 0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

227/35

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.12.2010  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**