

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRESVAL PLUS 80 mg/12,5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler :

Valsartan	80 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Oval, açık turuncu renkli ve bir yüzünde "HGH", diğer yüzünde ise "CG" basılı film kaplı tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon tedavisi
- PRESVAL 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 PRESVAL 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. Gerekğinde 160 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid veya 320 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid kullanılabilir. Maksimal antihipertansif etki, 2-4 hafta içerisinde görülür.

##### Uygulama şekli:

PRESVAL 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  $\geq 30$  ml/dakika) dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle PRESVAL 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 kolestazı bulunan hastalarda PRESVAL PLUS kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4. ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:** PRESVAL PLUS'ın güvenlik ve etkililik verilerinin olmaması sebebiyle 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Valsartan, hidroklorotiyazid, diğer sülfonamid kökenli tıbbi ürünler veya PRESVAL 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 PRESVAL PLUS anürisi olan hastalarda,
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemide kontrendikedir.
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus (Tip 2 diyabet) veya böbrek yetmezliği (GFR  $< 60$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) 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 PRESVAL 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 değışiklikleri) PRESVAL 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 PRESVAL PLUS tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. PRESVAL 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 bağı 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 valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

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

Primer hiperaldosteronizm:

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

Aortik ve mitral kapakçık stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati:

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

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle PRESVAL 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 PRESVAL PLUS kullanılırken serum potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Böbrek transplantasyonu:

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda PRESVAL 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 m<sup>2</sup>) 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. PRESVAL PLUS anjiyödem geliştiren hastalarda acilen bırakılmalıdır ve bu hastalara PRESVAL 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 hiperkalsemili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tiyazidin kesilmesine ya da  $\geq 12$  mg/dl düzeyinde olmasına yanıt vermeyen belirgin hiperkalsemi altta yatan hiperparatiroidizmin göstergesi olabilir. Paratiroid fonksiyonu için yapılan testlerden önce tiyazidler kesilmelidir.

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

Işığa duyarlılık (fotosensitivite):

Tiyazid diüretiklerin kullanımında ışığa duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında ışığa duyarlılık reaksiyonu meydana geldiği takdirde tedavinin durdurulması önerilir. Diüretiğin yeniden uygulanması gerekli görüldüğü takdirde, güneşe ya da suni UVA'ya (ultraviöle 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.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### **Valsartan-hidroklorotiazit**

Presval 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, Presval 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 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

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

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

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

**Hidroklorotiyazid:**

Aşağıdaki potansiyel ilaç etkileşimleri, PRESVAL 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, pimoizid, haloperidol, droperidol)
- Diğerleri (örneğin bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin i.v.)

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

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

Antidiyabetik ajanlar: Herhangi bir tiyazid ile tedavi glukoz toleransını etkileyebilir. İnsülinin veya oral antidiyabetik ajanların dozajını ayarlamak gerekebilir. Hidroklorotiyazide bağlı olası fonksiyonel böbrek yetmezliğiyle indüklenen laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

Diazoksit: Tiyazid diüretikleri diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

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

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

Alkol, barbitüratlar veya narkotikler: Tiyazid-tipi diüretikleriyle eşzamanlı alkol, barbitüratlar veya narkotikler kullanımı 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)**

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

RAAS üzerine doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi PRESVAL 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 PRESVAL 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 güvenilirlik profili kanıtlanmış alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Tedavi sırasında gebelik fark edilecek olursa, PRESVAL PLUS kullanımını 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 PRESVAL PLUS'ın laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

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

#### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Valsartanın ya da hidroklorotiyazidin insan fertilitésini üzerindeki etkilerine dair bilgiler bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, valsartanın ya da hidroklorotiyazidin fertilité üzerindeki etkilerine işaret etmemiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

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 ( $>1/10$ ); yaygın ( $>1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $>1/1.000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $>1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ); bilinmiyor (mevcut veriler kullanılarak hesaplanamaz). Her bir sıklık gruplaması içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sıralanmaktadır.

Valsartan/hidroklorotiyazid ile advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi

Bilinmiyor: Senkop

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon.

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Öksürük

Bilinmiyor: Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok seyrek: Diyare

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyalji.

Çok seyrek: Artralji

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Bozulmuş böbrek fonksiyonu

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Yorgunluk.

### **Araştırmalar**

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

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

Bireysel bileşenlerle ilgili ilave bilgiler:

Bireysel bileşenlerin birisi ile daha önce bildirilmiş advers reaksiyonlar, klinik çalışmalar ya da pazarlama sonrası dönemde gözlenmemiş olsa bile PRESVAL PLUS'ın da potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Valsartan ile advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı:

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Hemoglobinde azalma; hematokritte azalma; trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil diğer aşırı duyarlılık/alerjik reaksiyonlar

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Vaskülit

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon değerlerinin yükselmesi

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: 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 ile advers reaksiyonların sıklığı

#### **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 hastalıklar**

Seyrek: Aritmiler

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Alkol, anestezipler ya da sedatiflerle artabilen ortostatik hipertansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Seyrek: Abdominal rahatsızlık, kabızlık ve ishal.

Çok seyrek: Pankreatit.

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Kolestaz ya da sarılık

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ürtiker ve diğer deri döküntüsü formları

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonu

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

Bilinmiyor: Eritem multiforme

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Kas spazmları

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Pireksi, asteni

### **Genito-üriner sistem bozuklukları**

Yaygın: İmpotans

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

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

ATC kodu: C09DA03

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktif hormonu, ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiyotensin I(AT<sub>1</sub>)'den meydana getirilen anjiyotensin II (AT<sub>2</sub>)'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 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> reseptöründe 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 % 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> 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, anjiotensin II'dir; bu nedenle tiyazid grubu bir diüretikle birlikte bir anjiotensin II reseptör antagonistinin verilmesi, bu diüretiklerin kullanımı ile ilişkili potasyum kaybını önleme eğilimi gösterir.

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

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

160/1.25 mg doz ile başlayan, valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile başlangıç tedavisi, şiddetli hipertansiyonu (oturma durumunda diyastolik kan basıncı 110 mmHg ve sistolik kan basıncı 140 mmHg) olan hastalarda 160 mg doz ile başlayan valsartan monoterapisi ile karşılaştırıldığında kan basıncında anlamlı oranda daha yüksek azalmalara yol açmıştır. Diğer çalışmalarda, sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrolüne ulaşma olasılığı, tüm başlangıç kan basıncı düzeylerinde valsartan ve hidroklorotiyazid monoterapisi ile karşılaştırıldığında başlangıç kombinasyon tedavisi ile daha yüksek olmuştur.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

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

### **Valsartan**

#### **Emilim:**

Tek başına valsartanın oral uygulamasını takiben, valsartanın pik plazma konsantrasyonlarına 2-4 saat içinde ulaşılmaktadır. Valsartan için ortalama mutlak biyoyararlanım % 23'tür. Valsartan yemeklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisi altındaki alan (EAA değeri) %48 kadar azalır, ama dozdan 8 saat sonraki plazma valsartan konsantrasyonları, 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 (dorzun yaklaşık %83'ü) ve idrar (dorzun yaklaşık %13'ü) yoluyla, büyük oranda değişmemiş ilaç olarak atılır. İntravenöz uygulamayı takiben, valsartanın plazma klerensi yaklaşık 2 L/s'tir ve renal klerensi 0.62 L/s'tir (total klerensin yaklaşık %30'u). Valsartanın yarı ömrü 6 saattir.

### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Valsartanın farmakokinetiği, test edilen doz aralığında lineerdir. Tekrarlanan kullanımda valsartanın farmakokinetiğinde değişiklik olmaz ve günde tek doz alındığında, pek az birikime neden olur. Erkeklerdeki ve kadınlardaki plazma konsantrasyonlarının benzer olduğu gözlenmiştir.

## **Hidroklorotiyazid**

### Emilim:

Oral doz sonrasında hidroklorotiyazidin emilimi hızlıdır ( $T_{maks}$  yaklaşık 2 saat). Yiyeceklerle birlikte uygulanmasının hidroklorotiyazidin sistemik yararlanımı açıklık 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 PRESVAL PLUS kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Valsartan, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu yüzden, diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Buna karşılık, hidroklorotiyazid vücuttan diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Böbrek yetmezliği durumunda, hidroklorotiyazidin ortalama doruk plazma seviyeleri ve EAA değerleri artmaktadır ve idrarla atılım hızı azalmaktadır. Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda, ortalama eliminasyon yarılanma ömrü neredeyse ikiye katlanmıştır. Hidroklorotiyazidin renal klerensi de böbrek fonksiyonları normal olan, 300 ml/dakika civarında renal klerense sahip hastalara nazaran büyük miktarda azalmaktadır. Bundan dolayı, PRESVAL 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 gönüllülerdekine yaklaşık iki katı olduğu bulunmuştur.

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

### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

### Geriatrik popülasyon:

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

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

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

### **Valsartan-hidroklorotiyazid**

Çeşitli hayvan türleri kullanılarak yapılan ve ilaç emniyetini araştıran çeşitli klinik-öncesi çalışmalarda, insanlarda terapötik dozlarda valsartan:hidroklorotiyazid kullanımını engelleyecek bulgulara ulaşılmamıştır. Sıçanlarda yüksek doz (100:31.25 -

600:187.5 mg/kg) valsartan + hidroklorotiyazid, eritrosit parametrelerinde (sayı, hemoglobin, hematokrit) azalmaya ve böbrek hemodinamiğinde değişiklik kanıtlarının (plazma üre düzeyinde orta-ileri derecede yükselme, plazma potasyum ve magnezyum düzeylerinde artış, idrar hacminde ve idrara çıkan elektrolitlerde hafif bir artış, en yüksek dozlarda minimal-hafif tübüler bazofili ve afferent arteriol hipertrofisi) ortaya çıkmasına neden olmuştur. Marmosetlerde (30:9.375 - 400:125 mg/kg) yine benzer değişiklikler, özellikle yüksek dozlarda olmak üzere daha şiddetli bir şekilde belirmiş ve nefropati sonucu üre ve kreatinin düzeyleri yükselmiştir. Marmosetlerde 30:9.373 ila 400:125 mg/kg'da gastrointestinal mukozal değişiklikler meydana gelmiştir.

Ayrıca sıçanlar ve marmosetlerde de böbrek jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi görülmüştür. Bütün bu değişiklikler, valsartan + hidroklorotiyazid kombinasyonunun özellikle marmosetlerde olmak üzere uzun süreli hipotansiyona yol açmak bakımından aditif değil de sinerjik nitelikteki farmakolojik etkisine bağlanmıştır (bu kombinasyonun hipotansif etkisi, valsartan monoterapisindeki 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 güvenlilik çalışmalarında, insanlarda terapötik dozlarda valsartan kullanımını engelleyecek bulgulara ulaşılmamıştır. Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında yüksek dozlarda valsartan (200 ila 600 mg/kg vücut ağırlığı) sıçanlarda eritrosit hücre parametrelerinde bir azalmaya (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) ve böbrek hemodinamiğinde değişikliklere (biraz yükselmiş plazma üresi ve erkeklerde renal tübüler hiperplazi ve bazofili) neden olmuştur. Sıçanlardaki bu dozlar (200 ve 600 mg/kg/gün) mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 200$  mg/kg/gün valsartan dozlarında ve tavşanlarda  $\geq 10$  mg/kg/gün dozlarda maternal toksisite ile bağlantılı fetotoksisite gözlenmiştir. Peri ve postnatal gelişim toksisitesi (segment III) çalışmalarında son trimester ve laktasyon sırasında 600 mg/kg verilen sıçan yavruları biraz azalmış sağkalım oranı ve hafif gelişim gecikmesi sergilemiştir.

## **Hidroklorotiyazid**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz  
Krosprovidon  
Kolloidal silisyum dioksit  
Magnezyum stearat  
Hidroksipropil metilselüloz  
Polietilen glikol 8000  
Talk  
Sarı demir oksit (E 172)  
Kırmızı demir oksit (E 172)  
Titanyum dioksit (E171)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PE/PVDC/Alu blisterler  
28 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**

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş., Küçükbakkalköy Mh. Şehit Şakir Elkovan Cd. N:15A  
34750 Ataşehir/İstanbul

Tel no: 0 216 570 95 00

Faks no: 0 216 570 95 12

**8. RUHSAT NUMARASI**

225/25

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

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**