

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALSO 320 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valsartan 320 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat 7 mg

Mannitol 103 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Mor renkli, oblong, bombeli bir yüzü çentikli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisi

Kalp yetersizliği (NYHA sınıf II, III ve IV)

Diüretikler, dijital ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ya da beta blokörler gibi (son ikisi birlikte olmaksızın); kalp yetersizliğinin standart tedavisini alan hastalarda kullanılabilir; bu standart tedavilerin hepsinin birden uygulanması zorunlu değildir.

Miyokard infarktüsü sonrası

Miyokard infarktüsünden sonra sol ventrikül yetmezliğine ait belirtiler, semptomlar veya radyolojik kanıtlar ve/veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişen, klinik bakımdan stabil hastaların yaşam süresinin uzatılmasında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanır.

Hipertansiyon:

Önerilen VALSO dozu, hastanın ırkına, yaşına ve cinsiyetine bakılmaksızın günde 1 defa 80 mg veya 160 mg'dır. Antihipertansif etki, 2 hafta içerisinde kendini gösterir ve 4 hafta sonra en yüksek düzeye varır. Kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda günlük VALSO dozu 320 mg'a yükseltilebilir veya bir diüretik ilave edilebilir.

Kalp yetmezliği:

VALSO tedavisinde önerilen başlangıç dozu, günde 2 defa 40 mg'dır. Daha sonra bu doz, hasta tolere ettiği sürece günde 2 defa 80 mg ve günde 2 defa 160 mg'a (en yüksek doza) yükseltilmelidir. Bu sırada, birlikte kullanılan diüretik dozunun azaltılması düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda verilmiş olan en yüksek doz, bölünmüş dozlarda günde 320 mg'dır.

Valsartan bu hastalarda, öncelikle kalp yetmezliği nedeniyle hastaların hastaneye yatırılmasını azaltarak, morbidite azalması sağlar. Yine bu hastalarda valsartan ayrıca, plaseboya kıyasla kalp yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatır, hastanın NYHA sınıflandırmasında bir üst sınıfa geçmesini sağlar; ejeksiyon fraksiyonunu artırır, kalp yetersizliği belirti ve semptomlarını düzeltir ve yaşam kalitesini yükseltir (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirmesi her zaman böbrek fonksiyonu değerlendirmesini de kapsamalıdır.

Miyokard infarktüsü sonrası:

Tedaviye, infarktüs gelişmesinden 12 saat sonra gibi erken bir dönemde başlanabilir. Başlangıçta günde 2 defa 20 mg olan valsartan dozu, sonraki birkaç hafta içerisinde günde 2 defa 40 miligram, günde 2 defa 80 miligram ve daha sonra da günde 2 defa 160 miligram yükseltilmelidir. Başlangıç dozu, 40 miligramdır.

Hedef alınan maksimum doz günde 2 defa 160 miligramdır. Genel olarak, hastaların tedaviye başladıktan sonra günde 2 defa 80 miligram doz seviyesine 2 haftaya kadar ulaşması ve hedef alınan maksimum doza 3 aya kadar ulaşılması önerilir. Hastanın valsartanı titrasyonu sırasında tolere etme derecesi temel alınmalıdır. Semptomatik hipotansiyon veya böbrek fonksiyon bozukluğu gelişecek olursa, dozun azaltılması düşünülmelidir.

Valsartan, miyokard infarktüsünden sonra kullanılan diğer ilaçlarla; örneğin trombolitikler, asetilsalisilik asit, beta blokörler ve statinler ile birlikte kullanılabilir.

Miyokard enfarktüs sonrasındaki hastaların değerlendirmesi daima renal fonksiyon değerlendirmesini de içermelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Safra kökenli olmayan, kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

VALSO'nun çocuklardaki ve gençlerdeki (18 yaşın altındaki) emniyeti ve etkinliği, henüz belirlenmemiştir.

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

- Valsartana veya VALSO'nun yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).
- Bilateral renal arter stenozu olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar:

İleri derecede sodyum açığı ve/veya hacim açığı olan hastalarda, örneğin yüksek doz diüretik kullananlarda, VALSO tedavisi başlanmasından sonra seyrek vakalarda semptomatik hipotansiyon gelişebilir. Bu nedenle de VALSO tedavisine başlanmadan önce, örneğin kullanılan diüretik dozu azaltılarak, sodyum ve/veya hacim açığı düzeltilmelidir.

Hipotansiyon gelişecek olursa hasta sırtüstü yatırılmalı ve gerekirse intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Kan basıncı stabilize olduktan sonra, VALSO tedavisine devam edilebilir.

Böbrek arter stenozu:

Tek yanlı böbrek arter stenozuna bağlı renovasküler hipertansiyon gelişmiş olan 12 hastada kısa süreli valsartan tedavisi böbrek hemodinamiğinde, serum kreatinin düzeyinde veya kan üre azotunda (BUN) anlamlı değişikliklere neden olmamıştır. Ancak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlar, tek ya da iki yanlı renal arter stenozu olan hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeylerini yükseltebildiğinden, bir güvenlik önlemi olarak her iki parametrenin izlenmesi önerilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte ağır vakalarda (kreatinin klerensi < 10 ml/dak.) bilgi mevcut değildir ve bu nedenle dikkatli olunması önerilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar dikkatle takip edilmelidir. Valsartanın çoğunluğu değişmemiş olarak safra yoluyla uzaklaştırılır ve safra yolu obstrüksiyonu olan hastalarda, valsartan klerensinin azaldığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler). Bu hastalarda valsartan kullanılırken özellikle dikkatli olmak gerekir.

Kalp yetmezliği / Miyokard infarktüsü sonrası:

Kalp yetmezliği olan veya miyokard infarktüsü sonrasındaki hastalara valsartan kullanılması çoğu zaman kan basıncının bir miktar azalmasıyla sonuçlanır ama dozajla ilgili talimat izlendiği sürece valsartan tedavisine semptomatik hipotansiyonun devam etmesi nedeniyle son vermek, genellikle gerekli değildir.

Aort/mitral kapak stenozunda, koroner arter hastalarında, hipertrofik kardiyopatide dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği olan veya miyokard infarktüsü sonrasındaki hastalarda tedaviye başlanırken, ihtiyatlı olmak gerekir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu nedeniyle, duyarlı bireylerde böbrek fonksiyon değişiklikleri beklenebilir. Böbrek fonksiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesine bağlı olabilen, şiddetli kalp yetmezliği vakalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin kullanılmasına oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve (seyrek olarak) akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüm eşlik etmiştir. Kalp yetmezliği olan veya miyokard infarktüsü sonrasındaki hastaların değerlendirilmesi sırasında böbrek fonksiyonu da mutlaka değerlendirilmelidir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörleri, beta blokör ve valsartanın üçlü kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Yardımcı madde:

Sodyum: VALSO her bir film tablette 7 mg sodyum lauril sülfat içerir. Sodyum miktarının az olması nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

Mannitol: VALSO her bir film tablette 103 mg mannitol içerir. Bu dozda mannitole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik önemi olan herhangi bir ilaç etkileşimi bulunmamıştır. Klinik çalışmalarda valsartanla birlikte kullanımı incelenen ilaçlar arasında simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin ve glibenklamid yer almaktadır.

Valsartan önemli ölçüde metabolize olmadığından, sitokrom P450 sisteminin metabolik indüksiyonu veya inhibisyonu şeklindeki klinik olarak önemli ilaç-ilaç etkileşimleri, valsartan ile beklenmez. Valsartanın metabolizasyonundan sorumlu olan enzim tanımlanmamıştır. Valsartan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasına rağmen *in vitro* çalışmalarda, yine proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar olan diklofenak, furosemid ve varfarin gibi ilaçlarla bu düzeyde herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Spirolakton, triamteren, amilorid gibi potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum suplemanlarının veya potasyum içeren yapay sofra tuzlarının birlikte kullanılması, serum potasyumunda artışlara ve kalp yetersizliği olan hastalarda serum kreatininde yükselmeye neden olabilir. Bunların valsartanla birlikte kullanılmasının gerekli olduğu düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır.

ADE inhibitörleriyle birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Valsartan ve lityumun birlikte kullanımına dair deneyim olmasa da bu kombinasyon önerilmez. Eğer birlikte kullanımları gerekirse serum lityum düzeylerinin dikkatlice takip edilmesi önerilir.

Yiyecekler ile birlikte alındığında, absorpsiyon oranı % 50 ve absorpsiyon miktarı % 40 düşer. Bu azalmaya terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez ve bu yüzden de VALSO yemeklerde veya aç karnına alınabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: Birinci trimester için C, ikinci ve üçüncü trimester için D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Anjiyotensin II antagonistlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, fetus için oluşturacağı risk gözardı edilemez. Gebeliğin ikinci ve üçüncü dönemlerindeki kadınlarda kullanılan ADE inhibitörlerine *in utero* maruz kalan fetusun zarar gördüğü veya öldüğü bildirilmiştir. İstemeyerek valsartan kullanan gebe kadınlarda spontan düşük, oligohidramniyos ve yeni doğan renal bozukluğu bildirilmiştir. Bu nedenle, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine (RAAS) doğrudan etkili olan diğer bütün ilaçlar gibi VALSO da, gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Tedavi sırasında gebelik tespit edilirse, VALSO kullanımına mümkün olan en kısa sürede son vermek gerekir.

Laktasyon dönemi

Valsartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sıçanlarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirminin durdurulup durdurulmayacağına ya da VALSO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirminin çocuk açısından faydası ve VALSO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif ilaçlar gibi valsartan kullanılması sırasında da, araç ya da makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hipertansiyon:

2316 hastanın valsartan ile tedavi edildiği plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, genelde ilacın advers etki insidansı plaseboya yakın bulunmuştur.

Valsartan 320 mg ile hipertansiyon tedavisi yapılmış 642 hastayı kapsayan 6 aylık açık etiketli uzatma çalışmasında, plasebo kontrollü çalışmada gözlenen ile yan etkilerin toplam insidansının karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir.

10 plasebo kontrollü çalışmada 12 haftaya kadar uzayabilen süreler boyunca değişik dozlarda (10 mg-320 mg) valsartan ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers etkiler aşağıdaki tabloda verilmiştir. 2316 hastadan 1281'i 80 mg, 660'ı 160 mg valsartan almıştır. Advers etkilerin hiçbirinde insidans ve doz veya tedavinin süresi arasında bağlantı bulunmamıştır; bundan dolayı bütün valsartan dozlarında karşılaşılan advers etkiler bir araya getirilmiştir. Bunların insidansı ile hastaların cinsiyeti, yaşı veya ırkı arasında da bağlantı görülmemiştir. Aşağıda plasebo kontrollü klinik çalışmalardaki valsartanla tedavi grubunda görülen ve insidansı %1 ya da daha yüksek olan yan etkilere, çalışma ilacıyla nedensel ilişkileri göz önünde bulundurulmaksızın yer verilmiştir. Ayrıca hipertansif hastalarda, pazarlama sonrası verilerindeki yan etkileri de içermektedir.

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: Viral enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Üst solunum yolları enfeksiyonu, farenjit, sinüzit

Çok seyrek: Rinit

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Nötropeni

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Serum hastalığını içeren aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi^{*#}

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: İnsomnia, libido azalması

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Postural baş dönmesi[#]

Yaygın olmayan: Baygınlık*
Seyrek: Baş dönmesi##
Çok seyrek: Baş ağrısı##

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Kardiyak yetersizliği*

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon#
Yaygın olmayan: Hipotansiyon*##
Çok seyrek: Vaskülit

Solunum sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Diyare, abdominal ağrı
Çok seyrek: Mide bulantısı##

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok seyrek: Anjionörotik ödem**, ürtiker, kaşıntı

Kas iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı
Çok seyrek: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Çok seyrek: Renal bozukluk*##, akut renal yetersizlik**, renal yetmezlik

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni, ödem

* Miyokard infarktüsü sonrasında bildirilmiştir.

Kalp yetmezliği endikasyonunda bildirilmiştir.

** Miyokard infarktüsü sonrasında seyrek olarak bildirilmiştir.

Kalp yetmezliği endikasyonunda daha yaygın olarak bildirilmiştir (yaygın: renal bozukluk, hipotansiyon yaygın olmayan: baş ağrısı, bulantı).

Kalp yetmezliği:

Valsartan kalp yetmezliği çalışmasının (Val-HeFT) ilk 4 ayı dahil, çift-kör olarak gerçekleştirilen kısa süreli kalp yetmezliği çalışmalarında, valsartan kullanan hastalardaki sıklığı plasebo kullanan hastalardakinden daha fazla olan ve insidansı %1'in üzerinde bulunan, ilaçla bağlantılı advers reaksiyonlar yukarıda gösterilmiştir. Bu çalışmalara katılan bütün hastalar çoğu zaman aralarında diüretikler, digital, beta-blokörler veya ADE inhibitörleri de bulunmak üzere çok sayıda ilacın yer aldığı standart kalp yetmezliği tedavisi uygulamakta olan vakalardır.

Miyokard infarktüsü sonrası:

Kontrol grubundaki hastalara başka aktif ilaçların verildiği, çift-kör, randomize bir çalışma olan ve valsartanın, kaptoprilin ve valsartan+kaptopril kombinasyonunun, miyokard infarktüsü geliştikten sonra yüksek risk altında bulunan hastalardaki etkinliğini ve ilaç emniyetini karşılaştıran VALIANT çalışmasında; valsartanın ilaç emniyeti profilinin, ilacın farmakolojisiyle ve miyokard infarktüsü sonrası ortamda tedavi edilen hastaların arka plandaki sağlık sorunlarıyla, kardiyovasküler risk faktörleriyle klinik gidişle bağdaştığı görülmüştür.

Ciddi advers olaylar öncelikle kardiyovasküler sistemle ilişkili olmuş ve etkinlik konusundaki primer bitiş noktasının, yani bütün nedenlere bağlı mortalitenin de işaret ettiği gibi genellikle arka plandaki hastalıkla bağlantılı bulunmuştur. Hipotansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olaylar, valsartan grubunda kaptopril grubuna kıyasla daha sık gelişen, insidansı > % 0.1 olan, çalışma ilacıyla ilişkili olduğundan şüphe edilen ve ölümlerle sonuçlanmayan ciddi advers olaylardan yukarıda bahsedilmiştir.

Advers olaylar nedeniyle çalışmadan tamamen çekilen hastaların oranı; valsartan kullananlarda % 5.8, kaptopril kullananlarda % 7.7 olmuştur.

Laboratuvar bulguları:

Seyrek bazı vakalarda valsartan kullanımına hemoglobin ve hematokrit azalması eşlik edebilir. Kontrollü klinik çalışmalarda, valsartan kullanan hastaların %0.8 ve 0.4 kadarında sırasıyla hematokrit ve hemoglobinde anlamlı azalmalar (>% 20) görülmüştür. Buna karşılık plasebo grubundaki hastaların %0.1'inde hem hematokrit hem de hemoglobin düzeyi azalmıştır.

Valsartan kullanan hastaların %1.9'unda, bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastaların ise %1.6'sında nötropeni görülmüştür.

Kontrollü klinik çalışmalarda serum kreatinin, potasyum ve total bilirubin düzeylerinde anlamlı artışlar görülen hasta oranları, valsartan verilen hastalarda sırasıyla % 0.8, % 4.4 ve % 6.0; bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda ise yine sırasıyla %1.6, % 6.4 ve %12.9 olmuştur.

Plasebo verilen hastaların % 0.9'u ile karşılaştırılan valsartan ile tedavi edilen kalp yetersizliği olan hastaların % 3.9'unda, serum kreatinininde % 50'den daha fazla artış gözlenmiştir. Plasebo verilen hastaların % 5.1'i ile karşılaştırılan valsartan ile tedavi edilen hastaların % 10'unda, serum potasyumunda % 20'den daha fazla artış gözlenmiştir.

Miyokard infarktüsü sonrası hastalarda, valsartan ile tedavi edilen hastaların % 4.2'sinde, valsartan ve kaptopril ile tedavi edilen hastaların % 4.8'inde ve kaptopril ile tedavi edilen hastaların % 3.4'ünde serum kreatininin iki katına çıktığı gözlenmiştir.

Valsartan kullanan hastalarda karaciğer fonksiyonu parametrelerinin zaman zaman yükseldiği bildirilmiştir.

Valsartan tedavisi gören esansiyel hipertansiyon vakalarında, hiçbir laboratuvar parametresinin özellikle izlenmesine ihtiyaç yoktur.

Kalp yetmezliği çalışmalarında, plasebo verilen hastaların % 6.3'ü ile karşılaştırılan valsartan verilen hastaların % 16.6'sında kan üre nitrojenindeki (BUN) artışın % 50'den fazla olduğu gözlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda VALSO kullanılması bilinç kaybına, dolaşım kollapsı ve/veya şoka yol açabilen hipotansiyon, bradikardi ve hiperkalemi ile sonuçlanabilir. Eğer hasta ilacı yeni almışsa hemen kusturulmalıdır. Aksi takdirde intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanır.

Valsartanın vücuttan hemodiyalizle uzaklaştırılma olasılığı yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri
ATC kodu: C09CA03

Anjiotensin I (AT₁), ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiotensin II (AT₂)'ye dönüştürülür. Anjiotensin II renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktif hormonudur. Anjiotensin 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 anjiotensin II, güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle doğrudan pressör cevaba yol açar. Ayrıca vücutta sodyum tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını artırır.

Valsartan oral yoldan aktif, güçlü ve spesifik bir anjiotensin II (Ang II) reseptör blokörüdür. Anjiotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt-tipini selektif olarak etkiler. Valsartan ile AT₁ reseptör blokajından sonra yükselen anjiotensin II plazma seviyeleri, bloke olmayan ve AT₁ reseptörlerin etkisini ortadan kaldırıyor gibi görünen AT₂ reseptörlerini stimüle eder. AT₁ reseptöründe hiçbir kısmi agonist aktiviteye sahip olmayan valsartanın bu reseptöre olan ilgisi, AT₂ reseptörüne olan ilgisinden çok daha fazladır (yaklaşık 20 000 misli).

Valsartan, anjiotensin I'i II'ye dönüştüren ve bradikinini parçalayan, kininaz II olarak da bilinen, anjiotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. ADE üzerinde etkili olmamaları ve ayrıca ne bradikinini, ne de P maddesini güçlendirici etki göstermemeleri nedeniyle, anjiotensin II reseptör blokörlerinin öksürükle ilişkisi yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda kuru öksürük görölme sıklığı valsartan grubunda, ADE inhibitörü kullanan gruba kıyasla anlamlı şekilde (p<0.05) daha düşük olmuştur (% 2.6'ya karşılık 7.9). ADE inhibitörü kullanırken kuru öksürük şikayetleri olan hastalar üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, valsartan kullanan hastaların %19.5'inde, tiyazid grubundan bir diüretik kullanan hastaların %19.0'unda ve bir ADE inhibitörü alan hastaların ise % 68.5'inde öksürük görölmüştür (p<0.05). Valsartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler düzenlemede önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bunları bloke etmez.

Hipertansiyon

Hipertansiyon hastalarına valsartan verilmesi, nabız sayısında değişiklik yapmaksızın, kan basıncını azaltır.

Hastaların çoğunda, bir tek oral dozun verilmesinden sonra, 2 saat içerisinde antihipertansif etki başlar ve 4-6 saat içerisinde doruk düzeye yükselir. Antihipertansif etki dozun verilmesinden sonra 24 saat boyunca devam eder. Tekrarlanan dozlar kullanıldığı zaman, kan basıncında maksimal azalma, hangi doz kullanılırsa kullanılsın, genellikle 2-4 hafta içerisinde elde edilir ve uzun süreli tedavi sırasında aynı şekilde devam eder. Valsartan, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında kan basıncında önemli bir ek düşüş sağlanır.

Valsartan kullanımına birdenbire son verildiğinde rebound hipertansiyon veya başka bir klinik advers olay görülmemiştir.

Hipertansif hastalarda yapılan çoklu doz çalışmalarında valsartanın total kolesterol, açlık trigliseridleri, açlık serum glikozu veya ürik asit düzeylerine kayda değer etkileri görülmemiştir.

Kalp yetmezliği

Hemodinamik ve Nörohormonlar: Pulmoner kapiller basıncı 15 mmHg veya daha yüksek olan, NYHA sınıf II, III veya IV kalp yetmezliği vakalarının katıldığı 2 kısa süreli, kronik tedavi çalışmasında, hemodinamik parametreler ve plazmadaki nörohormon düzeyleri ölçülmüştür. Bunlardan, kronik olarak ADE inhibitörü kullanan hastaların yer aldığı bir çalışmada, ADE inhibitörüyle birlikte verilen tek veya çoğul valsartan dozları, hemodinamik parametrelerde ve bu arada pulmoner kapiller basınçta, pulmoner arter diastolik basıncında ve sistolik kan basıncında düzelme sağlamıştır. 28 günlük tedaviden sonra plazma aldosteron ve plazma noradrenalin düzeyleri azalmıştır. Yalnızca önceki 6 ay içerisinde ADE inhibitörü kullanmamış olan hastaların katıldığı ikinci çalışmada ise valsartan; 28 gün devam eden tedavi sonunda pulmoner kapiler basınçta, sistemik damar direncinde, kalp dakika hacminde ve sistolik kan basıncında anlamlı düzelme sağlamıştır. Uzun süreli valsartan kalp yetersizliği çalışmasında (Val-HeFT), valsartan grubundaki plazma norepinefrin ve beyindeki natriüretik peptid düzeyleri, plasebo grubuna göre başlangıca kıyasla anlamlı şekilde azalmıştır.

Morbidite ve mortalite: Val-HeFT çalışması, valsartanın; standart kalp yetmezliği tedavisi gören, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$ ve sol ventrikülün diastol sırasındaki iç çapı $>2.9\text{ cm/m}^2$ olan, NYHA sınıf II (%62), sınıf III (%36) veya sınıf IV (%2) kalp yetmezliği vakalarında morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini plaseboyla karşılaştıran, kontrollü, çok uluslu, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmaya 16 ülkeden katılan 5010 hasta; ADE inhibitörleri (%93), diüretikler (%86), digoksin (%67) ve beta-blokör (%36) dahil standart kalp yetmezliği tedavisine ilave olarak valsartan ya da plasebo kullanmak üzere rastgele gruplandırılmıştır. Hastaların ortalama yaklaşık 2 yıl izlendiği bu çalışmada kullanılan günlük valsartan dozu, ortalama 254 miligramdır. Val-HeFT çalışmasında; bütün nedenlere bağlı mortaliteyle (ölüme kadar geçen süre); hastanın ölmesi, reanimasyonla hayata döndürüldüğü ani kardiyak ölümün gerçekleşmesi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılması veya hasta hastaneye yatırılmasa da, en az 4 saat süreyle intravenöz inotrop ya da vazodilatör ilaçlar kullanılması şeklinde tanımlanan kalp yetmezliği morbiditesi (ilk morbidite olayına kadar geçen süre) olmak üzere, 2 primer bitiş noktası üzerinde durulmuştur. Bütün nedenlere bağlı mortalite, valsartan ve plasebo gruplarında birbirine yakın olmuş; buna karşılık valsartan grubundaki morbidite, plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak %13.2 azalmıştır. Valsartanla sağlanan başlıca fayda, kalp yetersizliği nedeniyle ilk hastaneye yatırılmaya kadar geçen

zamanda % 27.5 azalma şeklinde olmuştur. Bu faydalar en çok, ADE inhibitörü ya da beta-blokör kullanmayan hastalarda elde edilmiştir. Buna karşılık beta blokör, ADE inhibitörü ve ARB (anjiotensin II reseptör blokörü), valsartandan oluşan üçlü kombinasyon tedavisi olan hastalardaki risk oranları, plasebo lehine olmuştur. Alt-grup analizlerinin yorumlanması kolay olmayabilir ve bütün bunların gerçek farkları mı yansıttığı, yoksa şans eseri olarak mı ortaya çıktığı bilinmemektedir. Ölüm oranının artmadığı hastalarda yapılan VALIANT benzeri diğer çalışmalar (Miyokard enfarktüsü sonrası bölümüne bakınız) üçlü kombinasyonlar hakkındaki kaygıları azaltmıştır.

Efor toleransı ve kapasitesi: Her zamanki kalp yetmezliği tedavisine ilave olarak kullanılan valsartanın, sol ventrikül disfonksiyonu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq %40) olan NYHA sınıf II, III ve IV vakalarda efor toleransı üzerindeki etkisi, Modifiye Naughton Protokolü kullanılarak değerlendirilmiştir. Efor süresinin bütün tedavi gruplarında, başlangıça kıyasla uzadığı; bu süredeki ortalama artışların, aradaki fark istatistik anlam düzeyine ulaşmamış bile olsa valsartan grubunda, plaseboya kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Efor süresindeki en fazla uzama, ADE inhibitörü kullanmayan hastalarda görülmüş ve bu grupta valsartanla elde edilen süre uzaması, plaseboyla elde edilenin 2 katı olmuştur. Çalışma başlangıcından önce en az 3 aydır ADE inhibitörü kullanan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq %45 olan NYHA sınıf II ve III kalp yetmezliği vakalarında valsartanın efor kapasitesi üzerindeki etkisi, 6 dakikalık yürüme testi kullanılarak enalapril ile karşılaştırılmıştır. Alınan sonuçlar, günde 80-160 mg arasında değişen valsartan dozlarının, daha önce ADE inhibitörü tedavisiyle stabilize olan ve doğrudan doğruya valsartan ya da enalapril kullanmaya başlayan hastalarda 6 dakikalık yürüme testiyle ölçülen efor kapasitesi üzerinde en az, günde 5-10 mg enalapril kadar etkili olduğunu göstermiştir.

NYHA sınıfı, Belirti ve Semptomlar, Yaşam Kalitesi, Ejeksiyon fraksiyonu: Val-HeFT çalışmasında, valsartanla tedavi edilen hastaların NYHA sınıfında; dispne, yorgunluk ödem ve ral dahil kalp yetersizliği belirti ve semptomlarında plaseboya kıyasla anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Minnesota Living with Heart Failure anketiyle belirlenen yaşam kalitesi puanının başlangıçtan bitişe gösterdiği değişiklik, valsartan kullanan hastaların yaşam kalitesinin, plasebo kullananlardan daha iyi olduğunu göstermiştir. Valsartanla tedavi edilen hastaların ejeksiyon fraksiyonu, plasebo kullananlara kıyasla; başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artmış, sol ventrikülün diastol sırasındaki iç çapı anlamlı şekilde kısalmıştır.

Miyokard infarktüsü sonrası

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion); akut miyokard infarktüsü gelişen ve konjestif kalp yetersizliğine ait belirtiler, semptomlar veya radyolojik kanıtlar ve/veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna ait kanıtları (ejeksiyon fraksiyonu radyoizotop ventrikülografisiyle ölçüldüğünde $<$ %40, ekokardiyografiyle veya kontrastlı ventrikül anjiyografisiyle ölçüldüğünde $<$ %35) olan 17.703 hastanın katıldığı, randomize, kontrol grubuna yer veren, çift-kör bir çalışmadır. VALIANT çalışmasına katılan hastalar, miyokard infarktüsüne ait semptomların ortaya çıkmasından 12 saatle 10 gün arasında değişen bir süre sonra valsartan (günde 2 defa 20 miligramla başlanan ve en fazla günde 2 defa 160 mg olmak üzere tolere edilen en yüksek doza kadar artırılan dozlarda), bir ADE inhibitörü olan kaptopril (günde 3 defa 6.25 miligramla başlanan ve en fazla günde 3 defa 50 mg olmak üzere tolere edilen en yüksek doza kadar artırılan) veya bunların kombinasyonunu kullanmak üzere 3 tedavi grubundan birine rastgele ayrılmıştır.

Kombinasyon grubunda, valsartan dozu günde iki kere 20 mg'dan, günde iki kere maksimum 80 mg'a kadar tolere edilen en yüksek doza çıkarılmış; kaptopril tedavisi monoterapi ile aynı dozlarda uygulanmıştır. Ortalama iki yıl tedavi uygulanmıştır. Monoterapi grubunda ortalama 217 mg'lık bir günlük valsartan dozu uygulanmıştır. Başlangıç tedavisi asetilsalisilik asit (%91), beta-blokör (%70), ADE inhibitörü (%40), trombolitik (%35) ve statinleri (%34) kapsamıştır. İncelenen popülasyonun %69'unu erkek hastalar, %94'ünü beyaz ırktan hastalar ve %53'ünü de 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur. Primer son nokta tüm nedenlere bağlı mortaliteye kadar geçen süre olarak tayin edilmiştir.

Valsartan, miyokard infarktüsü sonrası bütün nedenlere bağlı mortalitenin azaltılmasında kaptopril kadar etkili olmuştur. Bütün nedenlere bağlı mortalite, her 3 tedavi grubunda da birbirine yakın (valsartan monoterapisiyle %19.9, kaptopril monoterapisiyle %19.5, valsartan + kaptopril kombinasyonu %19.3) olmuştur. Valsartan ayrıca kardiyovasküler mortalitenin azaltılmasında, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmaya, tekrarlayan miyokard enfarktüsünde, geri döndürülmüş kardiyak arrestte ve ölümcül olmayan felçte (ikincil kompozit son noktada) etkilidir ve bunların gelişmesi için gerekli süreyi uzatmakta ayrıca etkilidir.

Bu çalışma aktif kontrollü (kaptopril) bir çalışma olduğu için, valsartanın plaseboya karşı performansını değerlendirmek üzere, tüm nedenlere bağlı mortalitenin ilave bir analizi gerçekleştirilmiştir. Geçmiş referans miyokard infarktüsü çalışmalarının (SAVE, AIRE ve TRACE) bulguları kullanıldığında, valsartanın hesaplanan etkisi kaptoprilin etkisinin %99.6'sını muhafaza etmiştir (%97.5 GA=%60-139). Valsartanın kaptopril ile kombinasyonu tek başına kaptopril tedavisine kıyasla ilave bir fayda sağlamamıştır. Yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç tedavileri ya da temelde var olan hastalıklara dayalı olarak tüm nedenlere bağlı mortalitede herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Beta blokörler valsartan + kaptopril kombinasyonu, tek başına valsartan ya da tek başına kaptopril ile birlikte uygulandığında, tüm nedenlere bağlı mortalite ya da kardiyovasküler mortalite ya da morbiditede herhangi bir farklılık görülmemiştir. Çalışma ilacı tedavisinden bağımsız olarak, mortalitenin beta blokör verilmeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiş ve bu, beta blokör tedavisinin bu popülasyonda bilinen faydalarının bu çalışmada da muhafaza edildiğini akla getirmiştir. Ayrıca, valsartan + kaptopril kombinasyonunun, valsartan monoterapisinin ve kaptopril monoterapisinin faydaları beta blokörler tedavi edilen hastalarda da sürdürülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Valsartan, beyaz ya da hemen hemen beyaz renkte tozdur. Etanol ve metanolde çözünür, suda ise az çözünür.

Emilim:

Oral kullanım sonrası valsartan hızla emilir; ancak emilen miktar çok değişik olabilir. Valsartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %23'tür. Dozdan 8 saat sonraki plazma konsantrasyonları, ilacı aç karnına veya tok karnına alan kişilerde birbirine yakın olmasına rağmen, valsartan yemeklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin altındaki alan (EAA değeri) % 48 azalır. EAA değerindeki bu azalmaya, terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez ve bu yüzden de valsartan, yemeklerde veya aç karnına alınabilir.

Dağılım:

Valsartan, başlıca serum albümini olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (% 94-97) bağlanır. Kararlı durumdaki dağılım hacmi düşüktür (yaklaşık 17 L).

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 olmak üzere, vücuttan uzaklaştırılır.

Valsartanın kalp yetersizliği olan hastalardaki ortalama pik konsantrasyonu zamanının ve eliminasyon yarı ömrünün, sağlıklı gönüllülerdekine benzer olduğu gözlenmiştir. Valsartanın EAA ve C_{maks} değerleri doğrusal artış gösterir ve klinik doz aralığının üzerindeki artan dozda (günde iki defa 40 ila 160 mg) hemen hemen orantılıdır. Ortalama akümülyasyon faktörü yaklaşık 1.7'dir. Valsartanın oral yolla alımını takiben görünür klerensi yaklaşık olarak 4.5 L/h'dir. Kalp yetersizliği olan hastalarda yaş, görünür klerensi etkilemez.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Valsartanın farmakokinetiği, test edilen dozlarda doğrusaldır. Tekrarlanan kullanımda valsartanın farmakokinetiğinde değişiklik olmaz ve günde bir doz alındığında valsartan, vücutta pek az birikir. Kadınlardaki ve erkeklerdeki plazma konsantrasyonları birbirine benzerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:

Bazı yaşlılarda, valsartan sistemik düzeylerinin gençlerdekinden biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir; ancak bunun, klinikte herhangi bir önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Renal klerensi total plazma klerensinin ancak %30'u kadar olan bir maddeden beklendiği şekilde, böbrek fonksiyonlarıyla sistemik valsartan düzeyleri arasında herhangi bir bağlantı görülmemiştir. Bu nedenle de böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Diyaliz uygulanmakta olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak valsartan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından vücuttan diyalizle uzaklaştırılması beklenmez.

Karaciğer yetmezliği:

Emilen dozun %70 kadarı, başlıca değişikliğe uğramamış bileşik olarak safraya salgılanır. Valsartan, geniş kapsamlı biyotransformasyona uğramaz ve beklendiği gibi sistemik valsartan düzeyleriyle karaciğer yetmezliği derecesi arasında bağlantı yoktur. Bu nedenle de, safra kökenli olmayan ve kolestaz görülmeyen karaciğer yetmezliği vakalarında, valsartan dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Safra sirozu veya safra obstrüksiyonu olan hastalarda, valsartanın EAA değerinin yaklaşık ikiye katlandığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Muhtelif hayvan türlerinde gerçekleştirilen çeşitli klinik öncesi ilaç emniyeti çalışmalarında, tavşanlarda fetotoksosite dışında herhangi bir sistemik toksisite ya da hedef-organ toksisitesine ait bir belirti görülmemiştir. Gebeliğin son üç aylık döneminde ve laktasyon sırasında 600 mg/kg valsartan verilen farelerin yavrularında sağ kalma oranının hafifçe azaldığı ve gelişmede hafif bir gecikmenin ortaya çıktığı görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon). Klinik öncesi ilaç emniyeti konusundaki başlıca bulgular, bileşiğin farmakolojik etkisine bağlanmaktadır ve bunların klinikte ortaya konulabilecek bir önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Farelerde ve sıçanlarda mutajen, klastojen veya karsinojen etkiye ait bir bulgu yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Kollidon VA 64
Kollidon CL-SF
Kollidon CL
Sodyum lauril sülfat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum Stearat
Opadry Purple (20A20261) (FD&C Blue No.2 / indigo karmin alüminyum lak, hipromelloz, titanyum dioksit, talk, kırmızı demiroksit, sarı demiroksit, hidroksipropil selüloz)

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.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/ACLAR/PVDC/PVC – Al blister ambalaj.

28 ve 98 adet film tablet içeren blister ambalaj.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

244/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ