

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİMİTEN 320 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Valsartan 320 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol (E 421) 570.50 mg

Sodyum hidrojen karbonat 50.00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet.

Beyaz, oblong, bikonveks film tabletler şeklindedir.

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 betablokörler 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 LİMİTEN 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 LİMİTEN dozu 320 mg'a yükseltilebilir veya bir diüretik ilave edilebilir.

Kalp yetmezliği

LİMİTEN 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 valsartan dozu, 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

miligrama, günde 2 defa 80 miligrama ve daha sonra da günde 2 defa 160 miligrama 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:

Valsartanın 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 LİMİTEN'in 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, valsartan tedavisi başlanmasından sonra seyrek vakalarda semptomatik hipotansiyon gelişebilir. Bu nedenle de LİMİTEN 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, LİMİTEN 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 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).

Sodyum Uyarısı

LİMİTEN her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

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-ilac 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.

Spironolakton, 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 LİMİTEN, 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 embriyonel/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Anjiotensin II antagonistlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, fetus için oluşturacağı risk göz ardı 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, oligohidramniyon ve yeni doğan renal bozukluğu bildirilmiştir. Bu nedenle, renin anjiotensin-aldosteron sistemine (RAAS) doğrudan etkili olan diğer bütün ilaçlar gibi LİMİTEN de, gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Tedavi sırasında gebelik tespit edilirse, LİMİTEN kullanımına mümkün olan en kısa sürede son vermek gerekir.

Laktasyon dönemi

Valsartan insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sıçanlarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LİMİTEN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve LİMİTEN 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 aşağıda 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$) seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($\leq 1/10000$), 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: Insomnia, 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

*Myokard infarktüsü sonrasında bildirilmiştir.

#Kalp yetmezliği endikasyonunda bildirilmiştir.

**Myokard 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 vakalardı.

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 ölümle 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 kreatininde %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 kreatinin 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 valsartan 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: C09C A03

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 arttırır. 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 öksürük ile ilişkisi yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda kuru öksürük görülme 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 görülmüştür ($p<0.05$). 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 rasgele 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, başlangıca 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 rasgele 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 LİMİTEN 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 tozudur. 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 plazmam konsantrasyonları, ilacı aç karnına veya tok karnına alan kişilerde birbirine yakın olmasına rağmen, valsartan yemeklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin altındaki alan (AUC değeri) %48 azalır. AUC değeriindeki 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 AUC ve Cmax 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 AUC değerinin yaklaşık ikiye katlandığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Muhtelif hayvan türlerinde gerçekleştirilen çeşitli klinik öncesi ilaç emniyeti çalışmalarında, tavşanlarda fetotoksikite 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 (E 421)

Krospovidon

Sodyum hidrojen karbonat

Magnezyum stearat

Etil alkol

Titanyum dioksit (E 171)

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

28 ve 98 film tablet, PVC/Alüminyum blister içerisinde ambalajlanmıştır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novitas İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Tozkoparan Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2 / 8

Güngören / İSTANBUL

Tel : (0 212) 481 76 41

Faks : (0 212) 481 76 41

e-mail: info@novitasilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

223/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 23.02.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ