

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDOPAN 320 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Valsartan 320 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 10.8 mg

FD&C Yellow No.6 0.17 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Oblong, çentiksiz, mor renkli film tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisi.

6-18 yaş arasındaki çocuklar ve adölesanların hipertansiyonu ile yetişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanır.

Hipertansiyon:

Önerilen CARDOPAN dozu, hastanın ırkına, yaşına ve cinsiyetine bakılmaksızın günde 1 defa 80 mg veya 160 mg film tablettir. Antihipertansif etki, 2 hafta içerisinde kendini gösterir ve 4 hafta sonra en yüksek düzeye varır. Kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda günlük CARDOPAN dozu 320 mg'a yükseltilebilir veya bir diüretik ilave edilebilir. Tedaviye diüretik olarak hidroklorotiazid eklendiğinde kan basıncı daha fazla düşecektir.

CARDOPAN, ayrıca diğer antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanılabilir.

##### Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Yemekten bağımsız olarak su ile birlikte alınmalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek yetmezliği:** Kreatinin klerensi >10 ml/dk olan hastalarda dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. (bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

**Karaciğer yetmezliği:** Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazi bulunan hastalarda valsartan kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4. ve 5.2). Kolestazi eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz, 80 mg'ı aşmamalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

#### Pediyatrik hipertansiyon

6 ila 18 yaşındaki çocuklar ve ergenler

35 kg'dan daha zayıf çocuklar ve adolesanlar için başlangıç dozu günde bir kez 40 mg ve 35 kg veya daha ağır çocuklar için günde bir kez 80 mg'dır. Doz kan basıncı yanıtına dayalı olarak ayarlanmalıdır. Klinik çalışmalarda araştırılan maksimum dozlar için lütfen aşağıdaki tabloyu inceleyiniz.

Listeli olanlardan daha yüksek dozlar araştırılmadığından önerilmemektedir.

Kilo	Klinik çalışmalarda araştırılan maksimum doz
≥18 kg - <35 kg arası	80 mg
≥35 kg - <80 kg arası	160 mg
≥80 kg - ≤160 kg arası	320 mg

#### Renal bozukluğu olan 6 -18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda kullanım:

Kreatinin klirensi <30 ml/dak olan pediyatrik hastalarda ve diyaliz yaptıran pediyatrik hastalarda kullanım araştırılmadığından, valsartan bu hastalarda önerilmemektedir. Kreatinin klirensi >30 ml/dak olan pediyatrik hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Renal fonksiyon ve serum potasyumu yakından takip edilmelidir (bkz., bölüm 4.4 ve 5.2).

#### Hepatik bozukluğu olan 6 - 18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda kullanım

Yetişkinlerde olduğu gibi, CARDOPAN şiddetli hepatik bozukluğu, biliyer sirozu olan pediyatrik hastalarda ve kolestaz görülen hastalarda kontrendikedir (bkz., bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2). Hafif ila orta şiddette hepatik bozukluğu olan pediyatrik hastalarda valsartan ile klinik deneyim kısıtlıdır. CARDOPAN dozu bu hastalarda 80 mg'ı aşmamalıdır.

### **6 yaşın altındaki çocuklar**

6 yaşın altındaki çocuklarda Valsartan'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz., bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

#### Pediyatrik kalp yetmezliği ve yeni miyokard infarktüsü

Valsartan çocuklarda ve 18 yaş altındaki ergenlerde, güvenlilik ve etkililik verilerinin olmamasından ötürü kalp yetmezliği veya yeni miyokard infarktüsün tedavisi için önerilmemektedir.

**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.

#### Uygulama şekli

CARDOPAN aç veya tok karına bir bardak su ile alınabilir.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Valsartana veya CARDOPAN'ın yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazda.
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler ) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> ) olan hastalarda kontrendikedir(bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Gebelikte (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Hiperkalemi

Potasyum takviyelerinin, potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum içeren yapay tuzların veya potasyum düzeylerini artıran diğer ajanların (heparin vs.) CARDOPAN ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Potasyumunun uygun aralıklarla izlenmesi önerilir.

#### 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 CARDOPAN 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, CARDOPAN tedavisine devam edilebilir.

#### Böbrek arter stenozu

Her iki böbrek arterinde stenoz mevcut olan hastalarda ya da böbrek arterinde stenoz gelişmiş olan, tek böbrekli hastalarda valsartan'ın güvenli bir şekilde kullanılabilmesi gösterilmemiştir.

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 transplantasyonu

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

#### Primer hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin sistemlerinin aktif durumda olmaması nedeniyle, CARDOPAN 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 fonksiyon bozukluğu

Kreatinin klerensi < 10 ml/dak olan hastalarda güvenli kullanımına ilişkin halihazırda deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu hastalarda valsartan dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi > 10 ml/dak olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır. (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

#### Karaciğer fonksiyon bozukluğu

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

Kaptopril ve valsartan kombinasyonu ilave bir fayda sağlamamıştır, aksine tek başına kullanımlarına kıyasla advers olay riski artmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, valsartanın bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile kombinasyonu önerilmemektedir.

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.

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

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).

#### 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

Solunum yolunun tıkanmasına neden olacak şekilde larinks ve glottisin şişmesi ve/veya yüzde, dudaklarda, farinkste ve/veya dilde şişme dahil olmak üzere, valsartanla tedavi edilen hastalarda anjiyödem bildirilmiştir; bu hastalardan bazılarında ADE inhibitörleri de dahil

olmak üzere başka ilaçlarla da anjiyoödem meydana gelmiştir. Anjiyoödem meydana gelen hastalarda valsartan derhal kesilmeli ve tekrar uygulanmamalıdır.

#### Gebelik

Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar) gebelik sırasında başlatılmamalıdır. Gebe kalmayı planlayan kadınlar, gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, AIIRA'lar ile tedaviye derhal son verilmeli ve uygun ise alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Her bir film tablet laktoz monohidrat içerdiğinden, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CARDOPAN'ın bileşimindeki FD&C Yellow No.6 (günbatımı sarısı FCF) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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

Aliskiren:

ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ( $GFR < 60 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$ ) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4).

Potasyum: Spironolakton, triamteren, amilorid gibi potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum takviyelerinin veya potasyum içeren yapay sofranın birlikte kullanılması, serum potasyumunda artışlara ve kalp yetersizliği olan hastalarda serum kreatininde yükselmeye neden olabilir. Eş zamanlı ilaç kullanımı gerekli görülürse, serum potasyum düzeyinin izlenmesi tavsiye edilir

Lityum: ADE inhibitörleriyle ya da anjiyotensin II reseptör antagonistleri (valsartan dahil) ile birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle, eşzamanlı kullanım sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatlice takip edilmesi önerilir. Ayrıca bir diüretik de kullanılıyor ise, lityum toksisitesi riskinin valsartan ile daha da artabileceği düşünülmektedir.

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) (seçici COX-2 inhibitörlerini, asetil salisilik asit  $> 3 \text{ g/gün}$ 'ü içeren) ve seçici olmayan NSAİİ'lerin valsartan ile birarada kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Anjiyotensin II antagonistleri NSAİİ'lerle eş zamanlı verildiğinde, antihipertansif etkide azalma ortaya çıkabilir.

Buna ilaveten anjiyotensin II antagonistleri ve NSAİİ'lerin bir arada kullanılması böbrek fonksiyonunun kötüleşme riskinde ve serum potasyum düzeyinde bir artışa yol açabilir. Bu nedenle, tedavinin başında böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve hastada yeterli düzeyde hidrasyon sağlanması önerilir.

Taşıyıcılar: İnsan karaciğer dokusu ile yapılan bir in vitro çalışmadan elde edilen veriler, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B ve hepatik eflüks taşıyıcısı MRP2'nin bir

substratı olduğunu göstermektedir. Alım taşıyıcısı inhibitörlerinin (rifampin, siklosporin) veya eflüks taşıyıcısı inhibitörlerinin (ritonavir) eş zamanlı olarak uygulanması sistemik valsartan maruziyetini artırabilir.

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 CARDOPAN, yemeklerde veya aç karnına alınabilir.

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

Klinik önemi olan herhangi bir ilaç etkileşimi bulunmamıştır. Klinik çalışmalarda valsartanla birlikte kullanılan 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.

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

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve ergenlerde altta yatan renal anomalilerin yaygın olduğu hipertansiyonda, valsartan ve renin anjiyotensin sistemini inhibe eden diğer maddelerin eşzamanlı kullanımında, serum potasyumu artabileceğinden dikkat edilmelidir. Renal fonksiyon ve serum potasyumu yakından takip edilmelidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D.

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

Valsartanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RAAS üzerinde de doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi, CARDOPAN gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. RAAS üzerinde etkili olan herhangi bir ilaç reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara bu ajanların gebelik sırasındaki potansiyel risklerini anlatmalıdır.

Bu nedenle valsartan kullanan doğurganlık çağındaki kadınlar, etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar.

##### **Gebelik dönemi**

RAAS üzerine doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi valsartan gebelik sırasında (bkz. Bölüm 4.3) kullanılmamalıdır. 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, oligohidramniyon ve yeni doğan renal bozukluğu bildirilmiştir. Tedavi sırasında gebelik tespit edilirse, valsartan kullanımına mümkün olan en kısa sürede son vermek gerekir.

#### **Laktasyon dönemi**

Valsartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sığırcılarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir. CARDOPAN'ın süt veren annelerde kullanılması önerilmemektedir.

#### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Valsartan'ın insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine dair bilgi yoktur. Sığırcılarda yapılan çalışmalarda valsartanın fertilite üzerinde herhangi bir etkisi gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 13 Klinik Dışı güvenlilik verileri) (bkz. Bölüm 5.3.).

#### **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**

Hipertansiyonlu yetişkin hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda advers reaksiyonların (ADR) genel insidansı, plasebo ile benzer ve valsartan farmakolojisi ile uyumludur. ADR insidansı dozla veya tedavi süresiyle alakalı görünmemektedir ve cinsiyet, yaş veya ırkla herhangi bir ilişki ortaya konmamıştır.

Klinik çalışmalardan, pazarlama sonrası deneyimden bildirilen advers reaksiyonlar ve laboratuvar bulguları sistem organ sınıfına göre aşağıda sıralanmıştır.

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). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar (azalan) şiddet yoğunluğuna göre sıralanmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimden bildirilen advers reaksiyonlara ve laboratuvar bulgularına ADR sıklığını uygulamak mümkün olmadığı takdirde “bilinmiyor” olarak sıralanmaktadır.

#### **Hipertansiyonda Advers İlaç Reaksiyonları**

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

Bilinmiyor: Hemoglobin azalması, hematokrit azalması, nötropeni , trombositopeni

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil olmak üzere aşırı hassasiyet

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

Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

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

Yaygın olmayan: Vertigo

##### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Vaskülit

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

Yaygın olmayan: Öksürük

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

## **Hepato-biliyer hastalıklar**

Bilinmiyor: Serum bilirubin artışı dahil olmak üzere karaciğer fonksiyonu değerlerinde artış

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

Bilinmiyor: Anjiyoödem, deri döküntüsü, kaşıntı

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

Bilinmiyor: Miyalji

## **Böbrek ve idrar yolu hastalıklar**

Bilinmiyor: Renal yetmezlik ve bozukluk, serum kreatinin yüksekliği

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

Yaygın olmayan: Halsizlik

Hipertansif hastalardaki klinik çalışmalar sırasında, çalışma ilacıyla herhangi bir nedensel ilişki olup olmamasından bağımsız olarak aşağıdaki olaylar da gözlenmiştir: Artralji, asteni, sırt ağrısı, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, insomnia, libido azalması, bulantı, ödem, farenjit, rinit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar.

## **Pediyatrik popülasyon**

### **Hipertansiyon**

Valsartanın antihipertansif etkisi, 6 - 18 yaş arasındaki 561 pediyatrik hastada yapılan iki randomize, çift kör klinik çalışmada değerlendirilmiştir. İzole gastrointestinal bozukluklar (karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi) ve baş dönmesi haricinde, 6 - 18 yaş arasındaki pediyatrik hastalar için güvenilirlik profili ve yetişkinler için daha önce bildirilen güvenilirlik profili arasında advers reaksiyonların tipi, sıklığı ve şiddeti açısından ilgili farklılıklar tespit edilmemiştir.

6 - 16 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda nörobilişsel ve gelişimsel değerlendirme Valsartan ile tedaviden sonra bir yıla kadar klinik olarak ilgili advers etki ortaya koymamıştır. Hiperkalemi altta yatan kronik böbrek hastalığı görülen 6 - 18 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde daha sık olarak gözlenmiştir.

### **Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya Kalp yetmezliği**

Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda gözlenen güvenlik profili hipertansif hastalarda gözlenen genel güvenlik profilinden farklılık göstermektedir. Bunun nedeni altta yatan hastalıklar olabilir. Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya kalp yetmezliği olan hastalarda görülen advers reaksiyonlar aşağıda sıralanmıştır.

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Trombositopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil olmak üzere aşırı hassasiyet

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, postural baş dönmesi

Yaygın olmayan: Senkop, baş ağrısı

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Bilinmiyor: Vaskülit

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Öksürük

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bulantı, ishal

**Hepato-biliyer hastalıklar**

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon değerlerinde yükselme

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

Bilinmiyor: Deri döküntüsü, kaşıntı

**Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Miyalji

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Renal yetmezlik ve bozukluk

Yaygın olmayan: Akut renal yetmezlik, serum kreatinin yüksekliği

Bilinmiyor: Kan üre azotunda artış

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Asteni, halsizlik

Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya kalp yetmezliği olan hastalardaki klinik çalışmalar sırasında, çalışma ilacıyla herhangi bir nedensel ilişki olup olmamasından bağımsız olarak

aşağıdaki olaylar da gözlenmiştir: Artralji, karın ağrısı, sırt ağrısı, insomnia, libido azalması, nötropeni, ödem, farenjit, rinit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar.

#### **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. Eğer hipotansiyon gelişmişse, hasta sırtüstü yatırılır ve volum düzeltilir.

Valsartanın vücuttan hemodiyalizle uzaklaştırılma olasılığı yoktur.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri, düz  
ATC Kodu: C09C A03

Anjiotensin I (AT<sub>1</sub>), ADE (anjiotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiotensin II (AT<sub>2</sub>)'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 AT<sub>1</sub> reseptör alt-tipini selektif olarak etkiler. Valsartan ile AT<sub>1</sub> reseptör blokajından sonra yükselen anjiotensin II plazma seviyeleri, bloke olmayan ve AT<sub>1</sub> reseptörlerin etkisini ortadan kaldırıyor gibi görünen AT<sub>2</sub> reseptörlerini stimüle eder. AT<sub>1</sub> reseptöründe hiçbir kısmi agonist aktiviteye sahip olmayan valsartanın bu reseptöre olan ilgisi, AT<sub>2</sub> 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 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 glukozu veya ürik asit düzeylerine kayda değer etkileri görülmemiştir.

### **Kalp yetmezliği:**

Val-HeFT çalışması, valsartanın; standart kalp yetmezliği tedavisi gören, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 ve sol ventrikülün diastol sırasındaki iç çapı >2.9 cm/m<sup>2</sup> 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 ( anjiyotensin 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.

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 ventrikülografiyle ölçüldüğünde  $< 40\%$ , ekokardiyografiyle veya kontrastlı ventrikül anjiyografiyle ölçüldüğünde  $< 35\%$ ) olan 14,703 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 bir ADE inhibitörü olan kaptopril veya bunların kombinasyonunu kullanmak üzere 3 tedavi grubundan birine rasgele ayrılmıştır.

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.

### **Pediyatrik popülasyon**

Hipertansiyon:

Valsartanın antihipertansif etkisi, 6 ila 18 yaşındaki 561 pediyatrik hastada yapılan dört, randomize, çift kör klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Renal ve üriner bozukluklar ile

obezite, potansiyel olarak bu çalışmalara kaydedilen çocuklarda hipertansiyona katkıda bulunan en yaygın altta yatan tıbbi durumlardır.

6 yaş veya üzerindeki çocuklarda ve adölesanlarda klinik deneyim:

6 - 16 yaş arasındaki 261 hipertansif pediatrik hastayı içeren bir klinik çalışmada, <35 kg ağırlığındaki hastalar günlük 10, 40 veya 80 mg valsartan tabletleri (düşük, orta ve yüksek dozlar) ve ≥35 kg ağırlığındaki hastalar günlük 20, 80 ve 160 mg valsartan tabletleri (düşük, orta ve yüksek dozlar) kullanmıştır. 2 haftanın sonunda, valsartan hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını doza bağımlı bir şekilde azaltmıştır. Genelde, üç valsartan doz düzeyi (düşük, orta ve yüksek) sistolik kan basıncını başlangıca göre sırasıyla 8, 10 ve 12 mm Hg oranında anlamlı olarak azaltmıştır. Hastalar ya aynı dozda valsartan kullanımına devam etmek ya da plaseboya geçirilmek üzere yeniden randomize edilmiştir. Orta veya yüksek dozlarda valsartan kullanmaya devam eden hastalarda çukurda sistolik kan basıncı plasebo tedavisi gören hastalardan -4 ve -7 mm Hg daha düşüktür. Düşük dozda valsartan kullanan hastalarda, çukurda sistolik kan basıncı plasebo tedavisi gören hastalarınkine benzerdir. Genelde, valsartanın doza bağımlı antihipertansif etkisi, tüm demografik alt gruplarda tutarlıdır.

6 - 18 yaş arasındaki 300 hipertansif pediatrik hastayı içeren bir diğer klinik çalışmada, uygun hastalar 12 hafta boyunca valsartan veya enalapril tablet kullanımına randomize edilmiştir. ≥18 kg ve <35 kg ağırlığında çocuklar valsartan 80 mg veya enalapril 10 mg kullanmıştır; ≥35 kg ve <80 kg ağırlığındaki çocuklar valsartan 160 mg veya enalapril 20 mg kullanmıştır; ≥80 kg ağırlığındakiler valsartan 320 mg veya enalapril 40 mg kullanmıştır. Sistolik kan basıncındaki azalmalar valsartan (15 mm Hg) ve enalapril (14 mm Hg) kullanan hastalarda benzerdir (eşit etkinlik p-değeri <0.0001). Valsartan ve enalapril ile sırasıyla 9.1 mmHg ve 8.5 mmHg'lik azalmalarla diyastolik kan basıncı için tutarlı bulgular gözlenmiştir.

## 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 yoldan tek başına valsartan uygulamasının ardından, valsartan pik plazma konsantrasyon düzeyine 2-4 saatte erişilir. 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. Ancak EAA değerindeki bu azalma, terapötik etkide klinik olarak anlamlı bir azalma görülmez ve dolayısıyla valsartan yemeklerde veya aç karnına alınabilir.

### Dağılım:

İntravenöz uygulamanın ardından valsartan, kararlı durumdaki dağılım hacmi yaklaşık 17 litre olup, valsartanın dokulara kapsamlı şekilde dağılmadığını göstermektedir. Başlıca serum albümini olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (% 94-97) bağlanır.

### Biyotransformasyon:

Valsartan, dozun sadece %20'si metabolit olarak atıldığından, yüksek oranda biyotransformasyona uğramaz. Düşük konsantrasyonlarda plazmada bir hidroksi metaboliti

tespit edilmiştir (valsartan EAA'sının %10'undan az). Bu metabolit farmakolojik olarak aktif değildir.

#### Eliminasyon:

Valsartan, çok üslü bir yıkılma kinetiğine sahiptir ( $t_{1/2}$  alfa < 1 saat ve  $t_{1/2}$  beta yaklaşık 9 saat). Valsartan öncelikli olarak dışkı (dozun yaklaşık %83'ü) ve idrar yoluyla (dozun yaklaşık %13'ü) büyük ölçüde değişmemiş ilaç olarak atılır. İntravenöz uygulamanın ardından, valsartanın plazma klerensi yaklaşık 2 l/saat ve renal klerensi 0.62 L/saattir (toplam klerensin yaklaşık %30'u). Valsartanın yarı ömrü 6 saattir.

Valsartanın kalp yetersizliği olan hastalardaki ortalama pik konsantrasyonu zamanının ve eliminasyon yarı ömrünün, sağlıklı gönüllülerdekine benzer olduğu gözlenmiştir. Valsartanın EAA ve  $C_{max}$  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:

Tekli valsartan süspansiyon dozu verilen 26 pediyatrik hipertansif hastada (1-16 yaş arasında) yapılan bir çalışmada (ortalama: 0.9 ila 2 mg/kg, maksimum 80 mg'lık doz ile) valsartanın klirensi (litre/saat/kg) 1-16 yaş arasında benzer olup, aynı formülasyonu kullanan yetişkinlerine benzerdir.

##### 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, insanlarda terapötik valsartan dozu kullanımını dışlayacak bir bulguya rastlanmamıştır. Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, sıçanlarda yüksek valsartan dozları (200 ila 600 mg/kg kilo) alyuvar parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) düşüşe ve renal hemodinamik değişikliği bulgularına (plazma üre düzeyinde hafif yükselme, renal tübüler hiperplazi ve erkeklerde bazofili) neden olmuştur. Sıçanlara uygulanan bu dozlar, mg/m<sup>2</sup> bazında insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 6 ve 18 katıdır ( hesaplamalarda bir oral doz 320 mg/gün ve hasta kilosu 60 kg varsayılmaktadır ). Benzer dozlar uygulanan marmosetlerde, özellikle değişikliklerin yükselen üre ve kreatinin düzeylerini de kapsayan nefropatiye dönüştüğü böbrek olmak üzere daha şiddetli olmakla birlikte benzerdir. Ayrıca her iki türde renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi de gözlenmiştir. Tüm bu değişikliklere özellikle marmosetlerde uzun süreli hipotansiyon meydana getiren valsartanın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda valsartanın terapötik dozları için renal jukstaglomerüler hücre hipertrofinin anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Fareler, sıçanlar ve tavşanlarla yapılan embriyofötal gelişim çalışmalarında (Segment II), sıçanlarda ≥200 mg/kg/gün ve tavşanlarda ≥ 10 mg/kg/gün valsartan dozları ile maternal toksisiteye bağlı olarak fötotoksisite gözlenmiştir. Bir peri-postnatal gelişim toksisitesi çalışmasında (Segment III), 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.

Sıçanlarda mutajenisite, klastojenisite, anormal üreme performansı veya farelerde ve sıçanlarda karsinogenisite bulgusuna rastlanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Mikrokristalin selüloz PH 102  
Prejelatinize nişasta  
Kolloidal silikon dioksit  
Magnezyum stearat  
Laktoz monohidrat  
Hidroksipropil metilselüloz  
Titanyum dioksit (E171)  
Polietilen glikol 4000  
Kırmızı demir oksit (E172)  
FD& C Blue No 2 (E132)  
FD& C Yellow No 6 (E110)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bugüne kadar belirlenmiş herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

48 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

28 ve 98 film tablet içeren PVDC/ AL folyo blister ve karton kutu 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” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

**Adresi** : 34460 İstinye-İstanbul

**Tel** : (212) 362 18 00

**Faks** : (212) 362 17 38

## **8. RUHSAT NUMARASI**

214/59

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

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**