

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valsartan Pfizer 80 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Pfizer 160 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Pfizer 320 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[80 mg]

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.
Pomožne snovi: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48 mg laktoze monohidrata.

[160 mg]

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana.
Pomožne snovi: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 96 mg laktoze monohidrata.

[320 mg]

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana.
Pomožne snovi: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 192 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Valsartan Pfizer 80 mg filmsko obložene tablete

Bledo rdeče, okrogle (premera 9,3 mm), bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako "I" na eni strani in "74" na drugi strani, z razdelilno zarezo, ki loči 7 in 4. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Valsartan Pfizer 160 mg filmsko obložene tablete

Sivo-oranžne, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako "I" na eni strani in "75" na drugi strani, z razdelilno zarezo, ki loči 7 in 5. Velikost tablet je 17,6 mm x 7,6 mm. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Valsartan Pfizer 320 mg filmsko obložene tablete

Temno sivo-vijolične, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako "I" na eni strani in "18" na drugi strani, z razdelilno zarezo ki loči 1 in 8. Velikost tablet je 21,2 mm x 9,8 mm. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija (80 mg, 160 mg in 320 mg)

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih ter pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.

Nedavni miokardni infarkt (samo 80 mg in 160 mg)

Zdravljenje klinično stabilnih odraslih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatskim sistoličnim zmanjšanim delovanjem levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu (12 ur – 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Srčno popuščanje (samo 80 mg in 160 mg)

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija (80 mg, 160 mg in 320 mg)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsartan Pfizer je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvečati na 160 mg in na največ 320 mg. Valsartan je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Nedavni miokardni infarkt (samo 80 mg in 160 mg)

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih valsartan postopno povečati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40-miligramske deljive tablete.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Na splošno je priporočljivo, da bolniki dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan v 2 tednih po začetku zdravljenja in da dosežejo največji ciljni odmerek, 160 mg dvakrat na dan v 3 mesecih glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali zmanjšane delovanja ledvic, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Valsartan lahko uporabljajo bolniki, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, npr. s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic.

Srčno popuščanje (samo 80 mg in 160 mg)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsartan Pfizer je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati v vsaj dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov. Največji dnevni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v deljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Valsartan je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg.

Pediatrična populacija

Hipertenzija pri pediatričnih bolnikih

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 18 let

Za otroke s telesno maso pod 35 kg je začetni odmerek 40 mg enkrat na dan, za tiste s telesno maso 35 kg ali več pa 80 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka. Največji odmerki, ki so jih proučevali v kliničnih preskušanjih, so navedeni v spodnji preglednici. Odmerkov, ki presegajo navedene v preglednici, niso proučevali in jih zato ni priporočljivo uporabljati.

| Telesna masa | Največji odmerek, ki so ga proučevali v kliničnih preskušanjih |
|---------------------|--|
| ≥ 18 kg do < 35 kg | 80 mg |
| ≥ 35 kg do < 80 kg | 160 mg |
| ≥ 80 kg do ≤ 160 kg | 320 mg |

Otroci, mlajši od 6 let

Razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar varnost in učinkovitost valsartana pri otrocih, ki so stari od 1 leta do 6 let, nista dokazani.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 6 do 18 let in imajo okvaro ledvic

Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočljiva. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 6 do 18 let in imajo okvaro jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Valsartan Pfizer kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z uporabo valsartana pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg.

Srčno popuščanje in nedavni miokardni infarkt pri pediatričnih bolnikih

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba valsartana ni priporočljiva za zdravljenje srčnega popuščanja ali nedavnega miokardnega infarkta pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Način uporabe

Zdravilo Valsartan Pfizer se lahko jemlje neodvisno od obrokov, treba pa ga je zaužiti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Okvara delovanja ledvic

Trenutno ni izkušenj z varno uporabo pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Valsartan Pfizer uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki prejemajo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z zdravilom Valsartan Pfizer pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valsartan Pfizer odpraviti, na primer z zmanjšanjem odmerka diuretika.

Stenoza ledvične arterije

Varnosti uporabe valsartana pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice niso ugotavljali.

Kratkotrajna uporaba valsartana pri 12 bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije kreatinina v serumu ali koncentracije dušika sečnine v krvi (*blood urea nitrogen* - BUN). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočeno spremljanje delovanja ledvic.

Presaditev ledvice

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi valsartana pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Valsartan Pfizer, saj njihov sistem renin-angiotenzin ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna pozornost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy* - HOCM).

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Nedavni miokardni infarkt (samo 80 mg in 160 mg)

Uporaba kombinacije kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje za neželene dogodke v primerjavi z uporabo posameznih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni treba prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje (samo 80 mg in 160 mg)

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene dogodke, zato ni priporočljiva.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni treba prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba valsartana lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Druge bolezni, pri katerih je spodbujen sistem renin-angiotenzin (samo 320 mg)

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba valsartana lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Pediatrična populacija

Okvara delovanja ledvic

Uporabe valsartana pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Med zdravljenjem z valsartanom je treba natančno spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. To je zlasti pomembno, če ima bolnik, ki prejema valsartan, še druge težave, ki lahko ovirajo delovanje ledvic (če ima zvišano telesno temperaturo ali je dehidriran).

Okvara delovanja jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Valsartan Pfizer kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih solestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z uporabo valsartana pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj o sočasni uporabi valsartana in litija ta kombinacija ni priporočena. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko zvečajo koncentracijo kalija

Če je ocenjeno, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, treba uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino >3 g/dan in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in povečanje koncentracije kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena spremljanje delovanja ledvic in zadosten vnos tekočin.

Drugo

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih medsebojnih delovanj z valsartanom ali katero koli od naslednjih učinkovin: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih s hipertenzijo, pri katerih so pogosto prisotne tudi bolezenske spremembe ledvic, je priporočena previdnost pri sočasni uporabi valsartana in drugih učinkovin, ki zavirajo delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kar lahko zveča koncentracijo kalija v serumu. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in koncentracije kalija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

| |
|---|
| Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). |
|---|

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba zdravila Valsartan Pfizer med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Plodnost

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega največji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

V kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih s hipertenzijo je bila pogostnost vseh neželenih učinkov primerljiva s tisto pri placebo in v skladu s farmakologijo valsartana. Ne kaže, da je pogostnost neželenih učinkov povezana z velikostjo odmerka ali s trajanjem zdravljenja, pa tudi ne s spolom, starostjo ali raso.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, v izkušnjah v obdobju po prihodu zdravila na trg in na podlagi laboratorijskih izvidov, so po organskih sistemih naštetih v spodnji preglednici.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posamičnimi poročili. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Za vse neželene učinke, o katerih so poročali v obdobju po začetku trženja zdravila in na podlagi laboratorijskih izvidov, pogostnosti ni mogoče ugotoviti, zato je njihova pogostnost navedena kot "neznana".

- Hipertenzija

| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
|--|---|
| neznana | zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija |
| Bolezni imunskega sistema | |
| neznana | preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| neznana | zvečana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | |
| občasni | vertoglavica |
| Žilne bolezni | |
| neznana | vaskulitis |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| občasni | kašelj |

| | |
|--|--|
| Bolezni prebavil | |
| Občasni | bolečine v trebuhu |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| neznana | zvečane vrednosti jetrnih testov, vključno z zvečano koncentracijo bilirubina v serumu |
| Bolezni kože in podkožja | |
| neznana | angioedem, izpuščaj, srbenje |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| Neznana | mialgija |
| Bolezni sečil | |
| neznana | odpoved ali okvara ledvic, zvečana koncentracija kreatinina v serumu |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| občasni | utrujenost |

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah s 561 pediatričnimi bolniki v starosti od 6 do 18 let. Razen posameznih prebavnih motenj (kot so bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) in omotice med varnostnim profilom zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 18 let, in že opisanim varnostnim profilom pri odraslih, niso ugotovili bistvenih razlik glede vrste, pogostnosti ali izraženosti neželenih učinkov.

Pri ocenjevanju nevrokognitivnih sposobnosti in razvoja pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, po zdravljenju z valsartanom v obdobju do 1 leta niso opažali nobenega neugodnega vpliva, ki bi bil v celoti klinično pomemben.

V dvojno slepi randomizirani študiji z 90 otroki, ki so bili stari od 1 leta do 6 let, in v enoletnem odprtem podaljšanju te študije so zabeležili dva primera smrti in posamezne primere izrazitega zvečanja koncentracije jetrnih aminotransferaz. Do tega je prišlo v populaciji otrok, ki so imeli sočasno še druge pomembne bolezni. Vzročne povezanosti z valsartanom niso ugotovili. V drugi študiji, v kateri so randomizirali 75 otrok, starih od 1 leta do 6 let, pri zdravljenju z valsartanom ni prišlo do bistvenega zvečanja koncentracije jetrnih aminotransferaz ali do smrti.

Pri otrocih in mladostnikih, ki so bili stari od 6 do 18 let in so že imeli kronično bolezen ledvic, so pogosteje opažali hiperkaliemijo.

Varnostni profil iz kontroliranih kliničnih študij pri odraslih bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem se razlikuje od splošnega varnostnega profila pri hipertenzivnih bolnikih. To je morda povezano z osnovno boleznijo bolnikov. Neželeni učinki, ki so se pojavljali pri odraslih bolnikih po miokardnem infarktu in/ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so navedeni spodaj:

- Stanje po miokardnem infarktu in/ali srčno popuščanje (proučevano samo pri odraslih bolnikih)

| | |
|---|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| neznana | trombocitopenija |
| Bolezni imunskega sistema | |
| neznana | preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| občasni | hiperkaliemija |
| neznana | zvečana koncentracija kalija v serumu, hiponatremija |
| Bolezni živčevja | |
| pogosti | omotica, ortostatska omotica |

| | |
|--|--|
| občasni | sinkopa, glavobol |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | |
| občasni | vrtočlavinica |
| Srčne bolezni | |
| občasni | odpoved srca |
| Žilne bolezni | |
| pogosti | hipotenzija, ortostatska hipotenzija |
| neznana | vaskulitis |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| občasni | kašelj |
| Bolezni prebavil | |
| občasni | navzea, diareja |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| neznana | zvečane vrednosti jetrnih testov |
| Bolezni kože in podkožja | |
| občasni | angioedem |
| neznana | izpuščaj, pruritus |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| neznana | mialgija |
| Bolezni sečil | |
| pogosti | odpoved in okvara ledvic |
| občasni | akutna odpoved ledvic, zvečana koncentracija kreatinina v serumu |
| neznana | zvečana koncentracija dušika sečnine v krvi |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| občasni | astenija, utrujenost |

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje zdravila Valsartan Pfizer lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v zmanjšano stopnjo zavesti, cirkulatorni kolaps in/ali šok.

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov; pri tem je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti vznak in ustrezno popraviti volumen krvi.

Ni verjetno, da bi se valsartan lahko izločil s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila
Oznaka ATC: C09CA03

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko zvečana koncentracija angiotenzina II v plazmi spodbudi nezavrt receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za srčno-žilno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razkrajja bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na

ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično pomembno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Nedavni miokardni infarkt (samo 80 mg in 160 mg)

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bila randomizirana, kontrolirana, mednarodna, dvojno slepa študija, v kateri je sodelovalo 14.703 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znake sistoličnega zmanjšane delovanja levega prekata (kar se kaže kot iztisna frakcija ≤ 40 % pri radionuklidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni angiografiji prekata). Po nastopu simptomov miokardnega infarkta so bili bolniki v roku 12 ur do 10 dni randomizirani v skupino, ki se je zdravila z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno 2 leti. Primarni opazovani dogodek je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini, ki se je zdravila z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini, ki se je zdravila s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samo kaptoprila. Med valsartanom in kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do srčno-žilne smrti in zmanjševanju srčno-žilne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi brez smrtnega izida (sekundarni sestavljeni opazovani dogodek).

Varnostni profil valsartana se je ujema s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Med spremljanjem delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst zmanjšane delovanja ledvic je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 0,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno delovanja ledvic.

Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v kombinaciji z valsartanom in kaptoprilom, skupaj samo z valsartanom ali skupaj samo s kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov ter v srčno-žilni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tem preskušanju ohranile.

Srčno popuščanje (samo 80 mg in 160 mg)

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, mednarodno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so prejeli običajno zdravljenje in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (left ventricular internal diastolic diameter - LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti. Povprečni odmerek valsartana v študiji Val-HeFT je bil 254 mg na dan. V študiji sta bila dva primarna opazovana dogodka: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in dogodek, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z oživljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$) v skupini, ki je prejela valsartan (19,7 %), in v skupini, ki je prejela placebo (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placeba (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi s 25,4 % v skupini, ki je prejela valsartan) pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana.

Koristi v zvezi z obolevnostjo so bile največje v podskupini bolnikov, ki niso prejeli zaviralca ACE ($n = 366$). V tej podskupini je bila umrljivost iz vseh vzrokov pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično pomembno manjša za 33 % v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (95 % IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebo), tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti pa je bilo statistično pomembno manjše za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebo).

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonist adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = \text{NS}$) v skupini, ki je prejela valsartan (21,8 %), in v skupini, ki je prejela placebo (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom pomembno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8 % do 28 %) v primerjavi s placebo (31,0 % v primerjavi s 36,3 %).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo pomembno izboljšanje po razvrstitvi NYHA in v znakih ter simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in s piskanjem pri dihanju v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Bolniki, zdravljeni z valsartanom, so imeli ob zaključku študije boljšo kakovost življenja v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, zvečal, LVIDD pa zmanjšal glede na izhodišče, oba statistično pomembno v primerjavi s placebo.

Hipertenzija (80 mg, 160 mg in 320 mg)

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja valsartana ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urinu. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (*Urinary Albumin Excretion* - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; v skupini z amlodipinom: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % IZ: -5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji zmanjševanja proteinurije z valsartanom (*Valsartan Reduction of Proteinuria* - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391

hipertenzivnih bolnikov (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 20-700 µg/min) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l).

Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih pomembno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v štirih randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah s 561 pediatričnimi bolniki v starosti od 6 do 18 let in s 165 pediatričnimi bolniki v starosti od 1 leta do 6 let. Med osnovnimi boleznimi, ki bi pri otrocih v teh študijah lahko prispevale k razvoju hipertenzije, so bile najbolj pogoste bolezni sečil in debelost.

Klinične izkušnje pri otrocih, starih 6 let ali več

V klinični študiji, v katero je bilo vključenih 261 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso < 35 kg v obliki tablet prejeli 10, 40 ali 80 mg valsartana na dan (majhne, srednje ali velike odmerke), bolniki s telesno maso ≥ 35 kg pa so v obliki tablet prejeli 20, 80 ali 160 mg valsartana na dan (majhne, srednje ali velike odmerke). Po 2 tednih je valsartan v odvisnosti od odmerka znižal tako sistolični kot diastolični krvni tlak.

V celoti je pri treh velikostih odmerkov valsartana (majhni, srednji in veliki) prišlo do pomembnega znižanja sistoličnega krvnega tlaka za 8, 10 oziroma 12 mmHg od izhodiščnih vrednosti. Bolnike so ponovno randomizirali, tako da so bodisi nadaljevali z istim odmerkom valsartana bodisi so prešli na placebo. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje s srednjimi in z velikimi odmerki valsartana, je bila najnižja vrednost sistoličnega krvnega tlaka nižja za 4 oziroma 7 mmHg od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli nizke odmerke valsartana, je bila najnižja vrednost sistoličnega krvnega tlaka podobna vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V celoti je bilo od odmerka odvisno antihipertenzivno delovanje valsartana skladno po vseh demografskih podskupinah.

V drugi klinični študiji, v katero je bilo vključenih 300 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 18 let, so bolnike, ki so bili primerni za vključitev, randomizirali tako, da so 12 tednov prejeli tablete z bodisi valsartanom ali enalaprilom. Otroci s telesno maso med ≥ 18 in < 35 kg so prejeli valsartan v odmerku 80 mg ali enalapril v odmerku 10 mg; tisti s telesno maso med ≥ 35 kg in < 80 kg so prejeli valsartan v odmerku 160 mg ali enalapril v odmerku 20 mg; tisti s telesno maso ≥ 80 kg pa so prejeli valsartan v odmerku 320 mg ali enalapril v odmerku 40 mg. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka je bilo pri bolnikih, ki so prejeli valsartan (za 15 mmHg) primerljivo s tistim pri bolnikih, ki so prejeli enalapril (za 14 mmHg) (vrednost p za ne-inferiornost < 0,0001). S tem so se ujemale tudi rezultati meritev diastoličnega tlaka, ki ga je valsartan znižal za 9,1 mmHg, enalapril pa za 8,5 mmHg.

Klinične izkušnje pri otrocih, mlajših od 6 let

Pri bolnikih v starosti od 1 leta do 6 let so izvedli dve klinični študiji: v eno je bilo vključenih 90 bolnikov, v drugo pa 75. V ti dve študiji niso vključevali otrok, ki bi bili mlajši od 1 leta. V prvi študiji so dokazali učinkovitost valsartana v primerjavi s placebom, niso pa mogli potrditi odvisnosti odziva od odmerka. V drugi študiji se je pokazala povezava med večjimi odmerki in večjim znižanjem krvnega tlaka, vendar trend odvisnosti odziva od odmerka ni dosegel statistične pomembnosti, pa tudi razlika zaradi zdravljenja v primerjavi s placebom ni bila statistično pomembna. Zaradi navedenih neskladnosti v rezultatih uporaba valsartana ni priporočena za to starostno skupino (glejte poglavje 4.8).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z valsartanom za vse skupine pediatrične populacije za srčno popuščanje in za srčno popuščanje po nedavnem miokardnem infarktu. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi samo valsartana le-ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost znaša 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z vrednostjo AUC) za približno 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za približno 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja vrednosti AUC pa ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi približno 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumin v serumu.

Biotransformacija

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče presteči v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksi-presnovka (manj kot 10 % vrednosti AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in skozi ledvice z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je 6 ur.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem (samo 80 mg in 160 mg)

Povprečni čas do največje koncentracije in razpolovni čas izločanja valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} valsartana se povečujejo linearno in so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat na dan) skoraj sorazmerne večanju odmerka. Povprečni akumulacijski faktor je približno 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem starost ne vpliva na navidezni očistek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi bila ta razlika klinično pomembna.

Okvara delovanja ledvic

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso opazili nikakršne korelacije med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati (očistek kreatinina > 10 ml/min). Trenutno ni izkušenj o varni uporabi pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Valsartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Okvara jeter

Približno 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (vrednost AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo zmanjšanega delovanja jeter niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.4) niso izvedli.

Pediatrična populacija

V študiji s 26 pediatričnimi hipertenzivnimi bolniki (v starosti od 1 leta do 16 let), ki so prejeli en sam odmerek valsartana v obliki suspenzije (povprečno 0,9 do 2 mg/kg, pri čemer je bil največji odmerek 80 mg), je bilo izločanje valsartana (v litrih na uro na kilogram) primerljivo pri vseh starostih od 1 leta do 16 let, in podobno izločanju pri odraslih, ki uporabljajo isto obliko zdravila.

Okvara delovanja ledvic

Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in koncentracijo kalija v serumu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (nepriprasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomcih. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvečana koncentracija sečnine v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti v ledvicah, kjer so se pojavile spremembe, podobne nefropatiji, ki so vključevale zvečanje koncentracije sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Kaže, da terapevtski odmerki valsartana pri ljudeh ne vplivajo na hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerularnih celic.

Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novorojenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po skotitvi) v višini samo 1 mg/kg/dan (kar je približno 10-35 % največjega priporočenega pediatričnega odmerka 4 mg/kg/dan glede na sistemsko izpostavljenost zdravilu) je povzročilo persistentno neozdravljivo okvaro ledvic. Navedeni učinki so pričakovani prekomerno izraženi farmakološki učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov receptorjev tipa 1 angiotenzina II. Take učinke opažajo v primeru, da podgane prejemajo učinkovino v prvih 13 dneh življenja. To obdobje se ujema s 36 tedni nosečnosti pri ljudeh, kar bi včasih lahko podaljšali tudi do 44. tedna po spočetju pri ljudeh. V študiji valsartana pri mladih živalih so podgane prejemale valsartan tudi do 70. dne in vpliva na

dozorevanje ledvic (v 4. do 6. tednu po skotitvi) ni mogoče izključiti. Pri ljudeh poteka funkcionalno dozorevanje ledvic še celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti možnosti, da bi bili navedeni pojavi lahko klinično pomembni pri otrocih, ki so mlajši od 1 leta, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislekov glede varne uporabe zdravila pri otrocih, ki so starejši od 1 leta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
krospovidon (tip B)
hipromeloza (E464)
natrijev lavrilsulfat
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E 172)
črni železov oksid (E172) (le za 320 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren PVC/Aclar/aluminijast pretisni omot

80 in 160 mg: 14, 28, 30, 56, 90 ali 98 tablet

320 mg: 28, 30, 56 ali 98 tablet

HDPE vsebnik s PP zaporko

80 in 160 mg: 90 ali 1.000 tablet

320 mg: 90 ali 500 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-612/12 (80 mg)

5363-I-613/12 (160 mg)

5363-I-614/12 (320 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23.3.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6.10.2011