

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Waleza 40 mg filmsko obložene tablete
Waleza 80 mg filmsko obložene tablete
Waleza 160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Waleza 40 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg valsartana.

Waleza 80 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.

Waleza 160 mg filmsko obložene tablete:
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Waleza 40 mg filmsko obložene tablete:
Rumene, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z oznako "40" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.
Tableta se lahko deli na enake odmerke.
Dimenziji vsake tablete sta približno 10 mm x 4 mm.

Waleza 80 mg filmsko obložene tablete:
Roza, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z oznako "80" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.
Tableta se lahko deli na enake odmerke.
Dimenzija vsake tablete je približno 9,60 mm.

Waleza 160 mg filmsko obložene tablete:
Rumene, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z oznako "160" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.
Tableta se lahko deli na enake odmerke.
Dimenziji vsake tablete sta približno 16,0 mm x 7,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Nedavni miokardni infarkt

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

Srčno popuščanje

Zdravljenje odraslih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem, ki ne prenesejo zaviralcev ACE, ali – pri bolnikih, ki ne prenesejo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta – kot dodatek zdravljenju z zaviralci ACE, če ni mogoče uporabiti antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek valsartana 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 (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Nedavni miokardni infarkt

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 titrirati 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 priporočeno, da bolniki dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan v dveh tednih po začetku zdravljenja in da dosežejo največji ciljni odmerek, 160 mg dvakrat na dan, v treh mesecih glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, 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 ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek valsartana 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 razdeljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, valsartana in antagonista adrenergičnih receptorjev beta ali diuretika, ki varčuje s kalijem, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ocena bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno obsegati tudi oceno delovanja ledvic.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Bolniki z okvaro ledvic

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

Bolniki z okvaro 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, stari manj kot 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 valsartan kontraindiciran 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

Valsartan je mogoče jemati neodvisno od obrokov, treba pa ga je zaužiti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Waleza in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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.

Okvarjeno delovanje 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 (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba valsartan 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 valsartanom pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z valsartanom 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 dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije kreatinina v serumu ali koncentracije sečninskega dušika v krvi (*blood urea nitrogen* - BUN). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočljivo spremljati ledvično funkcijo.

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 valsartanom, saj njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

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

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

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

Srčno popuščanje

Tveganje za neželene učinke, zlasti za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), se lahko poveča, če je zdravilo Waleza uporabljeno v kombinaciji z zaviralcem ACE. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Waleza ni pokazala klinične koristi (glejte poglavje 5.1). Ta kombinacija očitno poveča tveganje neželenih učinkov, zato ni priporočljiva. Prav tako ni priporočljiva tritirna kombinacija zaviralca ACE, antagonista mineralokortikoidnih receptorjev in valsartana. Uporaba teh kombinacij mora potekati pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Previdnost je potrebna pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem. Ocena bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno obsegati tudi oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba zdravila Waleza pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, a ob upoštevanju navodil za odmerjanje po navadi ni potrebna prekinitve zdravljenja zaradi dolgotrajne simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), so zdravljenje z zaviralci ACE spremljale oligurija in/ali napredujoča azotemija, ali, redko, akutna odpoved ledvic in/ali s smrt. Valsartan je antagonist angiotenzina II, zato med uporabo zdravila Waleza ni mogoče izključiti okvare delovanja ledvic.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk kar je povzročilo obstrukcijo dihal, in/ali otekanju obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Nekateri od teh bolnikov so pred tem doživeli angioedem med jemanjem drugih zdravil, vključno z ACE zaviralci. Pri bolnikih, pri katerih se razvije angioedem, je potrebno zdravljenje z valsartanom takoj prekiniti, valsartana pa se jim ne sme ponovno dati.

Pediatrična populacija

Okvarjeno delovanje 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 priporočljiva. 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).

Okvarjeno delovanje jeter

Kot pri odraslih je valsartan kontraindiciran pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Waleza pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

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 zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj o sočasni uporabi valsartana in litija ta kombinacija ni priporočljiva. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, priporočamo skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

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

Če ocenite, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, potrebno uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočljivo spremljati koncentracije kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), 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 zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati ledvično funkcijo in zagotoviti zadosten vnos tekočin.

Drugo

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij 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 priporočljiva previdnost pri sočasni uporabi valsartana in drugih učinkovin, ki zavirajo delovanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kar lahko zviša koncentracijo kalija v serumu. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti 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 Waleza med dojenjem ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni škodljivo vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev (glejte poglavje 5.3).

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 omotičnost 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. Pogostnost neželenih učinkov ni videti 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, na podlagi izkušenj po začetku trženja valsartana in 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. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

- **Hipertenzija**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
neznana	zvišana 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	zvišane vrednosti jetrnih testov, vključno z zvišano 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, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	utrujenost

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni učinek valsartana je bil ocenjen v dveh randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah (obema je sledilo podaljšanje ali študija) in eni odprti študiji. Te študije so vključevale 711 pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do manj kot 18 let, s kronično ledvično boleznijo (KLB) ali brez nje, od katerih je 560 bolnikov prejemalo valsartan. Razen posameznih prebavnih motenj (kot so npr. bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) in omotica, med varnostnimi lastnostmi zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do manj kot 18 let, in že opisanimi varnostnimi lastnostmi pri odraslih niso ugotovili bistvenih razlik glede vrste, pogostosti ali izraženosti neželenih učinkov.

Izvedena je bila združena analiza 560 pediatričnih hipertenzivnih bolnikov (starih 6-17 let), ki so prejemali bodisi monoterapijo z valsartanom [n = 483] ali kombinirano antihipertenzivno terapijo, vključno z valsartanom [n = 77]. 85 (15,2%) od 560 bolnikov je imelo KLB (izhodiščna stopnja GF < 90 ml/min/1,73m²). 45 (8,0%) bolnikov je zaradi neželenih učinkov prenehalo s študijo. 111 (19,8%) bolnikov je imelo neželene učinke, najpogostejši pa so bili glavobol (5,4%), omotica (2,3%) in hiperkaliemija (2,3%). Pri bolnikih s KLB so bili najpogostejši neželeni učinki hiperkaliemija (12,9%), glavobol (7,1%), zvišanje kreatinina v krvi (5,9%) in hipotenzija (4,7%). Pri bolnikih brez KLB sta bila najpogostejša neželena učinka glavobol (5,1%) in omotica (2,7%). Neželene učinke so opazili pogosteje pri bolnikih, ki so prejemali valsartan v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, kot pri tistih, ki so prejemali samo valsartan.

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 opazili nobenega neugodnega vpliva, ki bi bil v celoti klinično pomemben.

V dvojno slepi randomizirani študiji z 90 otroci, 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 zvišanja 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 zvišanja 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 opazili hiperkaliemijo.

Varnostni profil iz kontroliranih kliničnih študij pri odraslih bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem se razlikuje od splošnega profila varnosti pri hipertenzivnih bolnikih. To je morda povezano z osnovno boleznijo bolnikov. Neželjeni 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**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hiperkaliemija
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	
občasni	srčno popuščanje
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	zvišane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
občasni	angioedem
neznana	izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema	
neznana	mialgija
Bolezni sečil	
pogosti	odpoved in okvara ledvic
občasni	akutna ledvična odpoved, zvišana raven kreatinina v serumu
neznana	zvečanje koncentracije sečninskega dušika v krvi

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni

astenija, utrujenost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski 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 zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrte 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 se valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno 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 bradikinin 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 značilno 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 ($p < 0,05$).

Hipertenzija

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 z urinom. 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 µg/min; v skupini z amlodipinom: 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % (-24,2 µg/min; 95 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 µg/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 (*Diovan Reduction of Proteinuria* - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (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 značilno 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.

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (*Valsartan In Acute myocardial infarction*) je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno, dvojno slepo preskušanje, v katerem je sodelovalo 14.703 bolnikov z akutnim miokardnim infarktom, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščenja in/ali znake sistolične disfunkcije 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 z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve 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 z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini 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 kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščenja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen opazovani dogodek).

Varnostne lastnosti valsartana so se ujemale s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede 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 ledvične disfunkcije 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 ledvične funkcije.

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 kardiovaskularni 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

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno 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 terapijo 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 antagonist adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti. Povprečni odmerek valsartana na dan v študiji Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna opazovana dogodka: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in opazovani 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 z valsartanom (19,7 %) in s placebom (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 % pri placebu v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom) pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonista 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 z valsartanom statistično značilno manjša za 33 % v primerjavi s placebom (95 % IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebu), tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti pa je bilo statistično značilno manjše za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebu). Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonista adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8% do 28%) v primerjavi s placebom (31,0% v primerjavi s 36,3%).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA in v znakih ter simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in s piskanjem pri dihanju v primerjavi s placebom. Bolniki 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 (*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life*) od izhodišča do konca študije. Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, zvečal, LVIDD pa zmanjšal glede na izhodišče, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkalemijo, akutno odpoved ledvic in/ali

hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonistov angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

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 (nizke, srednje ali visoke odmerke), bolniki s telesno maso \geq 35 kg pa so v obliki tablet prejeli 20, 80 ali 160 mg valsartana na dan (nizke, srednje ali visoke odmerke). Po dveh tednih je valsartan v odvisnosti od odmerka znižal tako sistolični kot diastolični krvni tlak. V celoti je pri treh ravneh odmerkov valsartana (nizki, srednji in visoki) 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 ali pa so prešli na placebo. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje s srednje visokimi in z visokimi odmerki valsartana, je bila vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob najnižji koncentraciji valsartana v plazmi nižja za 4 oziroma 7 mmHg od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli nizke odmerke valsartana, je bila vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob najnižji koncentraciji valsartana v plazmi 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 bodisi z valsartanom ali enalaprilom. Otroci s telesno maso med \geq 18 in < 35 kg so prejeli valsartan v odmerku 80 mg ali enalapril v odmerku 10 mg; tisti s telesno maso med \geq 35 kg in < 80 kg so prejeli valsartan v odmerku 160 mg ali enalapril v odmerku 20 mg; tisti s telesno maso \geq 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 (znižanje za 15 mmHg) primerljivo s tistim pri bolnikih, ki so prejeli enalapril (znižanje za 14 mmHg) (vrednost p za ne-inferiornost <0,0001). S tem so se ujeli tudi rezultati meritev diastoličnega tlaka, ki ga je valsartan znižal za 9,1 mmHg, enalapril pa za 8,5 mmHg.

V tretji, odprti klinični študiji, ki je vključevala 150 pediatričnih hipertenzivnih bolnikov v starosti 6 do 17 let, so bolniki (sistolični krvni tlak \geq 95 percentilov za starost, spol in telesno višino) 18 mesecev prejeli valsartan za oceno varnosti in prenosljivosti. Od 150 bolnikov, ki so sodelovali v tej študiji, je 41 bolnikov prejelo tudi sočasno antihipertenzivno zdravljenje. Bolnikom so začetne in vzdrževalne odmerke odmerjali glede na kategorijo njihove telesne mase. Bolniki, ki so tehtali > 18 do < 35 kg, \geq 35 do < 80 kg in \geq 80 do < 160 kg, so prejeli odmerke 40 mg, 80 mg in 160 mg in po enem tednu titrirane odmerke 80 mg, 160 mg in 320 mg. Polovica vključenih bolnikov (50,0%, n = 75) je imela KLB, 29,3% (44) bolnikov KLB stopnje 2 (stopnja GF 60-89 ml/min/1.73m²) ali stopnje 3 (stopnja GF 30-59

ml/min/1.73m²). Povprečna znižanja sistoličnega krvnega tlaka so bila 14,9 mmHg pri vseh bolnikih (izhodišče 133,5 mmHg), 18,4 mmHg pri bolnikih s KLB (izhodišče 131,9 mmHg) in 11,5 mmHg pri bolnikih brez KLB (izhodišče 135,1 mmHg). Odstotek bolnikov, ki so dosegli nadzor krvnega tlaka (sistolični in diastolični krvni tlak < 95 percentilov), je bil rahlo višji v skupini bolnikov s KLB (79,5%) v primerjavi s skupino bolnikov brez KLB (72,2%).

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 višjimi odmerki in večjim znižanjem krvnega tlaka, vendar trend odvisnosti odziva od odmerka ni dosegel statistične značilnosti, pa tudi razlika zaradi zdravljenja v primerjavi s placebom ni bila statistično značilna. Zaradi navedenih neskladnosti v rezultatih uporaba valsartana za to starostno skupino ni priporočljiva (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 doseže ta najvišjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 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 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 intravenskem vnosu okrog 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 serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne presnovi v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče prestreči v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % 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 preko ledvic 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 približno 6 ur.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Povprečni čas do najvišje 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 okrog 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni uporabi 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 imelo to kakšen kliničen pomen.

Okvarjeno delovanje ledvic

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso našli nikakršne korelacije med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem 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

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Valsartan se ne presnovi v veliki meri. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih z hudo okvaro jeter niso izvedli (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

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 najvišji 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.

Okvarjeno delovanje 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 vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih 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, manjšo telesno maso in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. 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).

Pri največjih testiranih odmerkih valsartana (200 mg/kg) ni bilo učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja pri samcih in samicah podgan.

V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirotocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina 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 hujše, še zlasti v ledvicah, kjer so se pojavile spremembe, podobne nefropatiji, ki so vključevale zvišanje ravni sečnine in kreatinina. Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih 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 jukstaglomerularnih celic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza PH 102

krospovidon tipa B

silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 8000

Waleza 40 mg filmsko obložene tablete :

rumeni železov oksid (E172)

Waleza 80 mg filmsko obložene tablete :

rdeči železov oksid (E172)

Waleza 160 mg filmsko obložene tablete :

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

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.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Waleza tablete so pakirane v pretisnih omotih iz PVC/Aclar, zaprtih z aluminijско folijo debeline 0,025 mm, ki so pakirani v škatle.

Tablete so na voljo v pakiranjih po 1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/12/01663/001-039

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.09.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16.05.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.04.2018