

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valsartan Teva 40 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Teva 80 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Teva 160 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Teva 320 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

40 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg valsartana.
80 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.
160 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana.
320 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta zdravila Valsartan Teva 320 mg vsebuje 0,085 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

40 mg: Rumena, ovalna, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani ter vtisnjnim napisom »V« na eni strani zareze in »40« na drugi strani zareze.
80 mg: Rožnata, ovalna, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani ter vtisnjnim napisom »V« na eni strani zareze in »80« na drugi strani zareze.
160 mg: Rumena, ovalna, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani ter vtisnjnim napisom »V« na eni strani zareze in »160« na drugi strani zareze.
320 mg: Vijoličasta, ovalna, filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani ter vtisnjnim napisom »V« na eni strani zareze in »320« na drugi strani zareze.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija (samo za jakost 40 mg)

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

Hipertenzija (samo za jakosti 80 mg, 160 mg in 320 mg)

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

Nedavni miokardni infarkt (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

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 (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

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 uporabeOdmerjanjeHipertenzija (samo za jakosti 80 mg, 160 mg in 320 mg)

Priporočeni začetni odmerek valsartana je 80 mg enkrat dnevno. Znatni antihipertenzivni učinek se pojavi v dveh tednih, največji antihipertenzivni učinek pa nastopi v štirih tednih. Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan, se lahko odmerek poveča na 160 mg oziroma na največ 320 mg.

Valsartan se lahko jemlje tudi sočasno z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Če se zdravljenju doda diuretik, na primer hidroklorotiazid, se bo krvni tlak še dodatno znižal.

Nedavni miokardni infarkt (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

Pri klinično stabilnih bolnikih se lahko zdravljenje začne že 12 ur po miokardnem infarktu. Začetni odmerek je 20 mg dvakrat dnevno. V naslednjih nekaj tednih se odmerek valsartana postopoma povečuje na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat dnevno. Za uvajanje zdravljenja je na voljo 40 mg tableta, ki se lahko razdeli.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat dnevno. Na splošno se priporoča, da bolniki dosežejo odmerjanje 80 mg dvakrat dnevno v dveh tednih po začetku zdravljenja in da se največji ciljni odmerek, 160 mg dvakrat dnevno, doseže v treh mesecih, odvisno od tega, kako bolnik prenaša zdravljenje. Če se pojavi simptomatska hipotenzija ali ledvična disfunkcija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Valsartan lahko jemljejo bolniki, ki se po miokardnem infarktu sočasno zdravijo z drugimi zdravili, na primer trombolitiki, acetilsalicilno kislino, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, statini in diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE se ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov, ki so imeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic.

Srčno popuščanje (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

Priporočeni začetni odmerek valsartana je 40 mg enkrat dnevno. Odmerek povečujemo postopno (z najmanj dvotedenskimi intervali) na 80 mg in na 160 mg dvakrat dnevno, dokler ne dosežemo največjega odmerka, ki ga bolnik lahko prenaša. Če se bolnik sočasno zdravi z diuretiki, je treba pretehtati možnost zmanjšanja odmerka diuretikov. Največji dnevni odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg valsartana v dveh odmerkih.

Valsartan se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, valsartana in antagonistov 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.

Posebne skupine bolnikovStarostniki

Starejšim osebam odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Odraslim bolnikom, ki imajo očistek kreatinina > 10 ml/min, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

Sladkorna bolezen

Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

Okvara jeter

Valsartan je kontraindiciran pri bolnikih, ki imajo hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in 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. Najvišji 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 priporočeno uporabljati.

telesna masa	najvišji odmerek, ki so ga proučevali v kliničnih preskušanjih
≥ 18 kg to < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg to < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg to ≤ 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 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 4.4 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 Valsartan Teva 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 z dodatki kalija, diuretiki, ki zadržujejo kalij, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali drugimi učinkovinami, ki lahko povečajo ravni kalija (heparin itn.), se ne priporoča. Potrebno je ustrezno spremljanje 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. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Sočasna uporaba antagonistov angiotenzinskih receptorjev, vključno z valsartanom, ali zaviralcev ACE in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

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

V redkih primerih se lahko po uvedbi zdravljenja z valsartanom pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hudo hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke diuretikov, pojavi simptomatska hipotenzija. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba popraviti, preden se začne zdravljenje z valsartanom, na primer tako, da se zmanjša odmerek diuretika.

Stenoza ledvične arterije

Varnost uporabe valsartana pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvičnih arterij ali stenozo ledvične arterije v primeru ene ledvice ni dokazana.

Kratkotrajno zdravljenje z valsartanom pri dvanajstih bolnikih z renovaskularno hipertenzijo zaradi enostranske stenoze ledvične arterije ni povzročilo pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, serumskega kreatinina ali koncentracije sečninskega dušika v krvi. Ker lahko druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, povečajo koncentracijo sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, se pri bolnikih, ki se zdravijo z valsartanom, priporoča spremljanje delovanja ledvic.

Presaditev ledvice

Z varno uporabo valsartana pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, trenutno ni izkušenj.

Primarni hiperaldosteronizem

Valsartan se ne sme uporabljati pri bolnikih s primarnim hiperaldosteronizmom, ker njihov sistem renin-angiotenzin ni aktiviran.

Aortna stenoza in stenoza mitralne zaklopke, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija

Kot velja za vse druge vazodilatatorje, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki imajo aortno stenozo, stenozo mitralne zaklopke ali hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Če nadaljevanje zdravljenja z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni nujno, morajo bolnice, ki načrtujejo nosečnost, preiti na antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ko se ugotovi nosečnost, je treba nemudoma prekiniti z uporabo antagonistov receptorjev angiotenzina II in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Nedavni miokardni infarkt (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

Sočasna uporaba kaptoprila in valsartana ni prinesla povečane klinične koristi, tveganje za pojav neželenih učinkov pa je bilo večje v primerjavi s samostojno uporabo obeh zdravil (glejte poglavji 4.2

in 5.1). Zato se kombinacija valsartana z zaviralcem ACE ne priporoča.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov, ki so imeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih, ki so doživeli miokardni infarkt, pogosto povzroči znižanje krvnega tlaka, vendar prekinitve zdravljenja zaradi simptomatske hipotenzije, ki se ne izboljša, ponavadi ni potrebna, če se valsartan odmerja po navodilih (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

Tveganje za neželene učinke, zlasti za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), se lahko poveča, če je zdravilo Valsartan Teva uporabljeno v kombinaciji z zaviralcem ACE. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Valsartan Teva 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, antagonist 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 Valsartan Teva 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 smrt. Valsartan je antagonist receptorjev angiotenzina II, zato med uporabo zdravila Valsartan Teva ni mogoče izključiti okvare delovanja ledvic.

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

Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, ki je lahko vključeval otekanje grla in glotisa z obstrukcijo dihalne poti in/ali otekanje v obraz, ustnice, žrelo in/ali jezik; pri nekaterih od teh bolnikov je predhodno prišlo do angioedema pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE. Pri bolnikih, pri katerih pride do angioedema, je treba takoj prekiniti uporabo zdravila Valsartan Teva, pa tudi kasneje ga ne smejo več jemati (glejte poglavje 4.8).

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev 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 receptorjev 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 receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, ki vplivajo na stimulacijo sistema renin-angiotenzin (samo jakost 320 mg)

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

Pediatrična populacijaOkvarjeno 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 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). Sočasna uporaba antagonistov angiotenzinskih receptorjev, vključno z valsartanom, ali zaviralcev ACE in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

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 valsartana pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg.

[320 mg]

To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110) in lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom:

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev 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).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Med sočasno uporabo z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in toksičnih učinkih. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija se ta kombinacija ne priporoča. Če se izkaže, da je kombinacija potrebna, se priporoča pozorno preverjanje ravni litija v serumu.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povišajo ravni kalija

Če je uporaba zdravila, ki vpliva na ravni kalija, v kombinaciji z valsartanom potrebna, se priporoča spremljanje ravni kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v odmerkih, večjih od 3 g/dan, in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil vodi v povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in povišane koncentracije kalija v serumu. Zato se priporočata spremljanje delovanja ledvic v začetku zdravljenja in zadostna hidracija bolnika.

Drugo

V študijah medsebojnega delovanja z valsartanom niso opazili klinično pomembnega medsebojnega

delovanja valsartana z nobenim od naslednjih zdravil: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih s hipertenzijo, pri katerih so sočasne nenormalnosti ledvic pogoste, je potrebna previdnost med sočasno uporabo valsartana in drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, ker se lahko povišajo ravni kalija v serumu. Potrebno je natančno spremljanje delovanja ledvic in ravni 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 glede teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE niso dokončni, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, 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 pri ljudeh lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker o uporabi valsartana v obdobju dojenja ni informacij, se zdravljenje z valsartanom ne priporoča. Primernejša so alternativna zdravila z bolj preverjenimi varnostnimi profili v obdobju dojenja, zlasti pri dojenju 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 najvišji 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 niso opravili. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s hipertenzijo je bila skupna pojavnost neželenih učinkov pri valsartanu primerljiva s tisto pri placebo in je ustrezala farmakološkim lastnostim valsartana. Pojavnost neželenih učinkov kot kaže ni bila povezana z odmerkom ali

trajanjem zdravljenja, in tudi ni imela nobene povezave s spolom, starostjo ali raso.

Spodaj so navedeni neželeni učinki iz kliničnih študij, obdobja trženja zdravila in laboratorijskih raziskav, razvrščeni po organskih sistemih.

Neželeni učinki so razvrščeni v skupine po pogostnosti, najpogostejši na začetku, 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V vsaki skupini neželenih učinkov, razvrščenih po pogostnosti, so učinki navedeni po padajoči resnosti. Za vse neželene učinke, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila in po laboratorijskih raziskavah, ni mogoče ugotoviti pogostnosti, zato so v skupinah z neznano pogostnostjo.

Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	znižanje koncentracije hemoglobina, znižanje koncentracije hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost	povišanje ravni kalija v serumu, hiponatriemija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vrtočlavica
Žilne bolezni	
neznana pogostnost	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	povišanje ravni jetrnih encimov, vključno s povišanjem ravni bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
neznana pogostnost	angioedem, izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	mialgija
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	odpoved in okvara ledvic, povišanje ravni 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 omotičnosti, med varnostnimi lastnostmi zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 18 let, in že opisanimi varnostnimi lastnostmi pri odraslih bolnikih, 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 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 opažali hiperkaliemijo.

Varnostni profil, ugotovljen v nadzorovanih kliničnih študijah pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem, se razlikuje od celotnega varnostnega profila, opaženega pri bolnikih s hipertenzijo. To se morda lahko pripiše njihovi osnovni bolezni. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali bolnikih s srčnim popuščanjem, so navedeni spodaj:

Bolniki po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem (proučevano samo pri odraslih bolnikih)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hiperkaliemija
neznana pogostnost	povišanje ravni kalija v serumu, hiponatriemija
Bolezni živčevja	
pogosti	omotica, posturalna omotica
občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vrtočlavlavica
Srčne bolezni	
občasni	srčno popuščanje
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
neznana pogostnost	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	navzea, diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	povišanje ravni jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	
občasni	angioedem
neznana pogostnost	izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	mialgija
Bolezni sečil	
pogosti	odpoved in okvara ledvic
občasni	akutna odpoved ledvic, povišanje ravni kreatinina v serumu

neznana pogostnost	povišanje ravni 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

Terapevtski ukrepi so odvisni od časa zaužitja ter vrste in resnosti simptomov, zlasti pa je pomembna stabilizacija krvnega obtoka.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti na hrbet in nadomestiti volumen krvi.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzina II, enokomponentna zdravila; oznaka ATC: C09CA03.

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na podvrsto receptorjev AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Povišana plazemska koncentracija angiotenzina II po blokadi receptorjev AT₁, ki jo povzroči valsartan, lahko stimulira neblokiran receptorje AT₂, ki, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁. Njegova afiniteta za receptorje AT₁ je veliko večja (približno 20.000-krat) kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi se valsartan vezal na oziroma blokiral druge hormonske receptorje ali ionske kanalčke, pomembne za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzin-konvertaze (ACE, znana tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker ni učinka na ACE in povečanja učinka bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili antagonisti angiotenzina II povezani s kašljem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila incidenca suhega kašlja pri bolnikih, ki so se zdravili z valsartanom, značilno ($p < 0,05$) manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi). V kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med zdravljenjem z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, in 19,0 % tistih, ki so dobivali tiazidni diuretik, v primerjavi z 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev 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 hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev 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 receptorjev 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.

Hipertenzija (samo za jakosti 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 se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, znižanje krvnega tlaka pa je največje po 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek se ohrani 24 ur po odmerjanju. Med ponavljajočim se odmerjanjem se znaten antihipertenzivni učinek pojavi v dveh tednih, največji antihipertenzivni učinek pa nastopi po štirih tednih in se ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem. V kombinaciji s hidroklorotiazidom se krvni tlak pomembno dodatno zniža.

Nenadna odtegnitev valsartana ni povezana s ponovnim pojavom hipertenzije ali drugimi kliničnimi neželenimi učinki.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo se je izkazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina z urinom. V študiji MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan, zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri uporabi valsartana (80–160 mg enkrat dnevno) v primerjavi z amlodipinom (5–10 mg enkrat dnevno) pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) in mikroalbuminurijo (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ali visokim krvnim tlakom in ohranjenim delovanjem ledvic (kreatinin 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-odstotni interval zaupanja: -40,4 do -19,1) pri bolnikih, ki so dobivali valsartan, in za približno 3 % (-1,7 µg/min; 95-odstotni interval zaupanja: -5,6 do 14,9) pri bolnikih, ki so dobivali amlodipin, kljub temu, da je bilo znižanje krvnega tlaka podobno v obeh skupinah.

V študiji DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) so dodatno ocenili učinkovitost valsartana pri zmanjševanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (KT = 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2, albuminurijo (povprečje = 102 µg/min; 20–700 µg/min) in ohranjenim delovanjem ledvic (povprečna količina kreatinina v serumu = 80 µmol/l). Bolnikom so naključno dodelili enega od 3 odmerkov valsartana (160, 320 in 640 mg enkrat dnevno); zdravljenje je trajalo 30 tednov. Cilj študije je bil ugotoviti optimalni odmerek valsartana za zmanjševanje izločanja albumina z urinom pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih se je izločanje albumina z urinom pomembno zmanjšalo – pri 160 mg odmerku valsartana za 36 % glede na izhodiščno vrednost (95-odstotni interval zaupanja: 22 do 47 %) in pri 320 mg odmerku valsartana za 44 % (95-odstotni interval zaupanja: 31 do 54 %). Zaključili so, da je valsartan v odmerkih 160–320 mg klinično pomembno zmanjšal izločanje albumina z urinom pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2.

Nedavni miokardni infarkt (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial, preskušanje valsartana pri bolnikih

z akutnim miokardnim infarkt) je bila randomizirana, nadzorovana, mednarodna, dvojno slepa študija, v kateri je sodelovalo 14.703 bolnikov po akutnem miokardnem infarktu in z znaki, simptomi ali rentgenološkimi znaki kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znaki sistolične disfunkcije levega prekata (iztisni delež ≤ 40 % pri radionukleotidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni prekatni angiografiji). Bolniki so bili 12 ur do 10 dni po nastopu simptomov miokardnega infarkta naključno razvrščeni v skupine, ki so dobivale valsartan, kaptopril ali kombinacijo obeh. Zdravljenje je v povprečju trajalo dve leti. Primarna končna točka je bil čas do smrti zaradi vseh vzrokov.

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti zaradi vseh vzrokov po miokardnem infarktu enak učinkovit kot kaptopril. Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila podobna v skupinah bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom (19,9 %), kaptoprilom (19,5 %) ali kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Pri kombinaciji valsartana in kaptoprila ni bilo dodatne prednosti v primerjavi s samim kaptoprilom. Pri umrljivosti zaradi vseh vzrokov ni bilo nobene razlike med valsartanom in kaptoprilom na podlagi starosti, spola, rase, predhodnega zdravljenja ali osnovne bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, stopnje hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, ponovnega miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešno reanimacijo in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarna sestavljena končna točka). Varnostni profil valsartana je ustrezal kliničnemu poteku pri bolnikih, ki so se zdravili po miokardnem infarktu. Kar se tiče delovanja ledvic, so pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, 4,8 % bolnikov, ki so dobivali valsartan + kaptopril, in 3,4 % bolnikov, ki so dobivali kaptopril, opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu. 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, 1,3 % bolnikov, ki so dobivali valsartan + kaptopril, in 0,8 % bolnikov, ki so dobivali kaptopril, je zaradi različnih vrst ledvične disfunkcije prekinilo zdravljenje. Pregled bolnikov, ki so imeli miokardni infarkt, mora vključevati oceno delovanja ledvic.

Med sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta s kombinacijo valsartana in kaptoprila, samega valsartana in samega kaptoprila ni bilo razlik v umrljivosti zaradi vseh vzrokov, umrljivosti zaradi kardiovaskularnih bolezni ali obolevnosti. Ne glede na to, katero raziskovano zdravilo so dobivali bolniki, je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže na to, da se je tudi v tem preskušanju v tej skupini bolnikov ohranil že znani koristen učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Srčno popuščanje (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

Val-HeFT je bilo randomizirano, nadzorovano, mednarodno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5010 bolnikih s srčnim popuščanjem razredov II (62 %), III (36 %) in IV (2 %) po razvrstitvi NYHA, ki so dobivali običajno zdravljenje ter so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata $> 2,9$ cm/m². Izhodiščno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Spremljanje je v povprečju trajalo skoraj dve leti. Povprečni dnevni odmerek valsartana v preskušanju Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dve primarni končni točki: umrljivost zaradi vseh vzrokov (čas do smrti) ter sestavljena umrljivost in obolevnost zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), opredeljena kot smrt, nenadna smrt z reanimacijo, sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali intravensko dajanje inotropnih ali vazodilatacijskih zdravil štiri ure ali dlje brez sprejema v bolnišnico.

Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila v skupinah z valsartanom (19,7 %) in placebom (19,4 %) podobna ($p = NP$). Primarna korist je bilo 27,5-odstotno (95-% IZ: 17 do 37 %) zmanjšanje tveganja glede časa do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). V primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in valsartana, so opazili boljše rezultate v skupini s placebom (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila v skupini s placebom 21,9 %, v skupini z valsartanom pa 25,4 %).

V podskupini bolnikov, ki niso dobivali zaviralca ACE ($n = 366$), je bila korist glede obolevnosti največja. V tej podskupini je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov pomembno zmanjšana pri valsartanu v primerjavi s placebom, za 33 % (95-% IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % valsartan v primerjavi s 27,1 %

placebo), sestavljeno tveganje za umrljivost in obolevnost pa se je pomembno zmanjšalo za 44 % (24,9 % valsartan v primerjavi z 42,5 % placebo).

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralec ACE brez antagonista adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov podobna ($p = NP$) v skupinah z valsartanom (21,8 %) in placebom (22,5 %). Sestavljeno tveganje za umrljivost in obolevnost se je pomembno zmanjšalo, za 18,3 % (95-% IZ: 8 % do 28%), v skupini z valsartanom v primerjavi s placebom (31,0 % v primerjavi s 36,3 %).

V preskušanju Val-HeFT so bolniki, zdravljeni z valsartanom, pokazali značilno izboljšanje glede razvrstitve v razrede po NYHA ter glede znakov in simptomov popuščanja srca, med drugim dispneje, utrujenosti, edemov in hropcev, v primerjavi s placebom. Bolniki, zdravljeni z valsartanom, so imeli ob zaključku preskušanja boljšo kakovost življenja glede na izhodišče v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja bolnikov s srčnim popuščanjem (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku preskušanja pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pomembno povečal, notranji diastolični premer levega prekata pa pomembno zmanjšal glede na izhodišče v primerjavi z bolniki, ki so dobivali 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 ≥ 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 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 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 ni priporočena za to starostno skupino (glejte poglavje 4.8).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij valsartan 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 peroralnem vnosu samega valsartana so največje koncentracije valsartana v plazmi dosežene v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23-odstotna. Hrana zmanjša izpostavljenost (izmerjeno z vrednostjo AUC) valsartanu za približno 40 % in največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za približno 50 %, vendar so približno 8 ur po odmerjanju koncentracije valsartana v plazmi podobne pri težjih bolnikih in pri tistih, ki so zaužili hrano. Tega zmanjšanja vrednosti AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato se lahko valsartan jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski aplikaciji približno 17 litrov, kar pomeni, da porazdelitev valsartana v tkiva ni obsežna. Valsartan se obsežno (94-97 %) veže na beljakovine v serumu, predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Biološka transformacija valsartana ni obsežna, samo okoli 20 % odmerka se izloči v obliki metabolitov. V plazmi so ugotovili majhne koncentracije hidroksimetabolita (manj kot 10 % valsartanove vrednosti AUC). Ta metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha}$ je krajši od ene ure, $t_{1/2\beta}$ je okoli 9 ur). Valsartan se izloča predvsem skozi žolčnik z blatom (približno 83 % odmerka) in skozi ledvice z urinom (približno 13 % odmerka), v glavnem v nespremenjeni obliki. Po intravenski aplikaciji je plazemski očistek valsartana približno 2 l/h, ledvični očistek pa 0,62 l/h (približno 30 % skupnega očistka). Razpolovni čas valsartana je 6 ur.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem (samo za jakosti 40 mg, 80 mg in 160 mg)

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja valsartana podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{max} valsartana so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat dnevno) skoraj sorazmerne z večanjem odmerka. Povprečni faktor kopičenja je okoli 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

Starostniki

Pri nekaterih starejših osebah so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mlajšimi osebami, vendar klinična pomembnost ni potrjena.

Okvara ledvic

Skladno s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega plazemskega očistka, niso našli nikakršne povezanosti med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvaro ledvic (kreatininski očistek > 10 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Trenutno ni izkušenj z varno uporabo pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je pri uporabi valsartana pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker se valsartan obsežno veže na beljakovine

v plazmi, ni verjetno, da bi se z dializo odstranil.

Okvara jeter

Približno 70 % absorbiranega odmerka se izloči v žolču, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Valsartan ni podvržen znatni biotransformaciji. Opazili so, da se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter izpostavljenost (vrednost AUC) valsartanu približno podvoji v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Vendar niso opazili povezave med koncentracijo valsartana v plazmi in stopnjo okvare jeter. Uporabe valsartana niso raziskali pri bolnikih, ki imajo hudo okvaro jeter (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.

Okvara 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

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Pri podganah so odmerki, ki so bili toksični za matere (600 mg/kg/dan, živali so jih dobivale v zadnjih dneh gestacije in med dojenjem), povzročili nižjo stopnjo preživetja, manjše pridobivanje telesne mase in zapoznel razvoj (odstop uhlja in odprtje ušesnega kanala) pri mladičih (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki, ki so jih dobivale podgane (600 mg/kg/dan), ustrezajo približno 18-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku za ljudi (na podlagi mg/m² telesne površine; pri izračunu so uporabili peroralni odmerek 320 mg/dan in telesno maso bolnika 60 kg).

V neklinični študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne teže) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (rahlo povišanje ravni sečnine v plazmi ter hiperplazija in bazofilija v tubulih pri samcih). Ti odmerki, ki so jih dobivale podgane (200 in 600 mg/kg/dan), ustrezajo približno 6- in 18-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku za ljudi (na podlagi mg/m² telesne površine; pri izračunu so uporabili peroralni odmerek 320 mg/dan in telesno maso bolnika 60 kg).

Pri marmozetkah, ki so dobivale podobne odmerke, so bile spremembe podobne, vendar izrazitejše, zlasti v ledvicah, kjer so se spremembe razvile v nefropatijo, vključno s povišanjem ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh živalskih vrstah so ugotovili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerulnih celic. Vse spremembe so ocenili kot posledice farmakološkega delovanja valsartana, ki povzroča dolgotrajno hipotenzijo, zlasti pri marmozetkah.

Ni videti, da bi se hipertrofija ledvičnih jukstaklomerulnih celic nanašala na ljudi, ki dobivajo terapevtske odmerke valsartana.

Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novorojenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po porodu) v višini samo 1 mg/kg/dan (kar je približno 10-35 % najvišjega 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 prejema 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 rojstvu) 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

brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
krospovidon
mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
smukec
40 mg in 160 mg
rumeni železov oksid (E172)

80 mg in 160 mg
rdeči železov oksid (E172)

320 mg:
rdeči železov oksid (E172)
indigotin (E132)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PE/PVdC in aluminija.

40 mg: 1, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 in 280 filmsko obloženih tablet.
Bolnišnično pakiranje: 50, 56 (56 x 1), 98 (98 x 1) in 280 (280 x 1) filmsko obloženih tablet.

80 mg: 1, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 in 280 filmsko obloženih tablet.
Bolnišnično pakiranje: 50 filmsko obloženih tablet.
Koledarsko pakiranje po 28 in 98 tablet.

160 mg: 1, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 in 280 filmsko obloženih tablet.
Bolnišnično pakiranje: 50 filmsko obloženih tablet.
Koledarsko pakiranje po 28 in 98 tablet.

320 mg: 1, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 in 280 filmsko obloženih tablet.
Bolnišnično pakiranje: 50, 56 x 1, 98 x 1 in 280 x 1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih navodil.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

40 mg: H/10/01603/001-017
80 mg: H/10/01603/018-032
160 mg: H/10/01603/033-047
320 mg: H/10/01603/048-066

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31.08.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 02.11.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.06.2015