

1. IME ZDRAVILA

Valsotens 160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta Valsotens 160 mg vsebuje 84,44 mg laktoze monohidrata in 0,504 mg lecitina (vsebuje sojino olje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Valsotens 160-mg tablete: rumene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete velikosti 15 x 6,5 mm, s prelomno zarezo na eni strani in oznako "V" na drugi strani.

Tableto je mogoče razdeliti na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

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

Nedaven miokardni infarkt

Zdravljenje klinično stabilnih odraslih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem (12 ur do 10 dni) miokardnem infarktu (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 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

Hipertenzija

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsotens je 80 mg enkrat na dan. Antihipertenzivni učinek je bistveno opazen že v 2 tednih, največji učinek pa je dosežen v 4 tednih. Nekaterim bolnikom, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega, je odmerek mogoče povečati na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Valsotens se lahko uporablja tudi z drugimi antihipertenzivi (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Dodatek diuretika, npr. hidroklorotiazida, tem bolnikom dodatno zniža krvni tlak.

Nedaven miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih se zdravljenje lahko začne že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba odmerek valsartana v naslednjih nekaj tednih povečati na 40 mg, 80

mg in 160 mg dvakrat na dan. Za začetni odmerek je treba uporabiti polovico deljive tablete 40 mg. Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Na splošno je priporočljivo, da bolniki dosežejo odmerek 80 mg dvakrat na dan po 2 tednih od začetka zdravljenja, največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat na dan pa po 3 mesecih, odvisno od bolnikovega prenašanja. Če se pojavi simptomatska hipotenzija ali moteno delovanje ledvic, pride v poštev zmanjšanje odmerka.

Valsartan se lahko uporablja pri bolnikih, ki po miokardnem infarktu dobivajo še druga zdravila, npr. trombolitike, acetilsalicilno kislino, antagonist beta, statine ali diuretike. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ocena bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno obsegati oceno delovanja ledvic.

Srčno popuščanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsotens je 40 mg dvakrat na dan. Povečanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan je treba opraviti v presledkih najmanj dveh tednov do največjega odmerka, kot bolnik to prenese. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sočasnih diuretikov. Največji dnevni odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v deljenih odmerkih.

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

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Odraslim bolnikom z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3).

Sladkorna bolezen

Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Zdravilo Valsotens je kontraindicirano 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 preseči 80 mg.

Pediatrična populacija

Pediatrična hipertenzija

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	Največji 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 zdravila Valsotens 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 zdravilo Valsotens kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Klinične izkušnje z uporabo valsartana pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so omejene. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

Srčno popuščanje in nedavni miokardni infarkt pri pediatričnih bolnikih

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, sojino olje, arašidovo olje ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Valsotens 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 dodatkov kalija, diuretikov, ki ohranjajo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), ni priporočljiva. Koncentracijo kalija je treba kontrolirati, kot je primerno.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Bolnikom s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo (npr. bolnikom, ki dobivajo velike odmerke diuretikov) se lahko po uvedbi zdravljenja z valsartanom v redkih primerih pojavi simptomatska hipotenzija.

Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valsotens, npr. z zmanjšanjem odmerka diuretika.

Stenoza ledvične arterije

Varnost uporabe valsartana ni ugotovljena pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice.

Kratkotrajna uporaba valsartan pri dvanajstih bolnikih, ki so imeli renovaskularno hipertenzijo zaradi unilateralne stenoze ledvične arterije, ni pomembno spremenila ledvične hemodinamike ali koncentracije kreatinina ali sečnine v serumu. Ker pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, pri bolnikih z unilateralno stenozo ledvične arterije zvišajo sečnino in kreatinin v serumu, je med zdravljenjem z valsartanom priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic.

Presaditev ledvice

Trenutno ni izkušenj glede varnosti uporabe valsartana pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico.

Primarni hiperaldosteronizem

Pri bolnikih s primarnim hiperaldosteronizmom sistem renin-angiotenzin ni aktiviran, zato ne smejo dobivati valsartana.

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako velja za uporabo vseh vazodilatatorjev, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo.

Okvarjeno delovanje ledvic

Trenutno ni izkušenj glede varnosti uporabe pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih na dializi, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Bolnikom z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Sočasna uporaba AIIIRA, vključno z valsartanom, ali zaviralcev ACE z aliskireni je pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Okvara jeter

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

Nosečnost

Antagonistov receptorjev angiotenzina II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je to primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Anamneza angioedema

Pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glotisa, kar ovira dihalno pot in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Nekateri od teh bolnikov so predhodno že doživeli angioedem z drugimi zdravili, vključno z zaviralci ACE. Zdravljenje z zdravilom Valsartan je potrebno takoj prekiniti pri bolnikih, pri katerih se pojavi angioedem in se ga ne sme ponovno uvesti.

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

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.

Nedaven miokardni infarkt

Kombinacija kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje neželenih učinkov v primerjavi z uporabo vsakega od obeh zdravil posamezno (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato kombinacija valsartana in zaviralca ACE ni priporočljiva.

Previdnost je potrebna pri uvajanju zdravljenja bolnikom po miokardnem infarktu. Ocena bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar v primeru upoštevanja navodil za odmerjanje prekinitev zdravljenja zaradi dolgotrajne simptomatske hipotenzije po navadi ni potrebna (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 Valsotens uporabljeno v kombinaciji z zaviralcem ACE. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista beta in zdravila

Valsotens ni pokazala klinične koristi (glejte poglavje 5.1). Ta kombinacija očitno poveča tveganje neželenih učinkov, zato ni priporočljiva. Prav tako ni priporočljiva trojna 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 Valsotens 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 Valsotens ni mogoče izključiti okvare delovanja ledvic.

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

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 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 AIIIRA, vključno z valsartanom, ali zaviralcev ACE z aliskireni je pri bolnikih z okvaro ledvic ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Okvarjeno delovanje jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Valsotens kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Klinične izkušnje z uporabo valsartana pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so omejene. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

Intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorbcija glukoze-galaktoze

Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Lecitin

Tega zdravila ne smejo dobiti bolniki, preobčutljivi na arašide ali sojo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) z ARB, zaviralci ACE ali aliskireni:

Sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II (ARB), vključno z valsartanom, ali zaviralcev ACE z aliskireni pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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 pogostostjo 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 zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija ta kombinacija ni priporočljiva. Če je ta kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu. Če se uporablja tudi diuretik, se predvidoma nevarnost zastrupitve z litijem še poveča.

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

Če je treba v kombinaciji z valsartanom uporabiti zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

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

Med sočasno uporabo antagonistov angiotenzina II in NSPVZ se lahko antihipertenzivni učinek antagonistov angiotenzina II zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSPVZ poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

Prenašalci

In vitro podatki kažejo, da je valsartan substrat jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 in jetrnega izločevalnega prenašalca MRP2. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampicin, ciklosporin) ali izločevalnega prenašalca (npr. ritonavir) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost valsartanu. Izvajajte ustrezno oskrbo ob uvajanju ali končanju sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili.

Drugo

V študijah medsebojnega delovanja valsartana z zdravili niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z valsartanom in katerokoli od naslednjih snovi: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom.

Pediatrična populacija

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonistov receptorjev angiotenzina II ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti je uporaba teh zdravil kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološke ugotovitve o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. O tveganju z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni kontroliranih epidemioloških podatkov, vendar lahko s to skupino

zdravil obstajajo podobna tveganja. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci receptorjev angiotenzina II je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno.

Znano je, da antagonisti receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju pri človeku delujejo toksično na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija); glejte tudi poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti.

Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanje.

Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce receptorjev angiotenzina II, je treba natančno kontrolirati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker informacij o uporabi valsartana med obdobjem dojenja ni, uporaba zdravila Valsotens med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so bolj ugotovljene; to še posebej velja 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 odmerki 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 in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih s hipertenzijo je bila celotna incidenca neželenih učinkov primerljiva kot pri placebo in se je skladala s farmakologijo valsartana. Incidenca neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom ali trajanjem zdravljenja in tudi ne s spolom, starostjo ali raso.

Spodaj so po organskih sistemih navedeni neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah, med uporabo po začetku trženja in v laboratorijskih izvidih.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej, upoštevaje naslednji dogovor: 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 posameznimi primeri. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Za neželene učinke, ugotovljene med uporabo po začetku trženja in v laboratorijskih izvidih, ni mogoče uporabiti razvrstitve pogostnosti, zato so navedeni z oznako "ni znano".

- **Hipertenzija**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Ni znano	znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Ni znano	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
Ni znano	zvišanje kalija v serumu, hiponatriemija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	

Občasni	vrtoглаvica
Žilne bolezni	
Ni znano	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Ni znano	zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišanjem bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
Ni znano	angioedem, izpuščaj, srbenje, bulozni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Ni znano	mialgija
Bolezni sečil	
Ni znano	odpoved/okvara ledvic, zvišanje 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, 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 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.

Varnostne značilnosti, ugotovljene v kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem, se razlikujejo od varnostnih značilnosti pri hipertenzivnih bolnikih. To je morda povezano z osnovno boleznijo. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem, so navedeni spodaj:

- **Po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Ni znano	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Ni znano	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	

Občasni	hiperkaliemija
Ni znano	zvišanje kalija v serumu
Bolezni živčevja	
Pogosti	omotica, posturalna omotica
Občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	
Občasni	srčno popuščanje
Žilne bolezni	
Pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Ni znano	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	navzea, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Ni znano	zvišanje testov jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	angioedem
Ni znano	izpuščaj, srbenje, bulozni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Ni znano	mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved/okvara ledvic
Občasni	akutna odpoved ledvic, zvišanje kreatinina v serumu
Ni znano	zvišanje sečnine 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 zdravila Valsotens lahko povzroči izrazito hipotenzijo; posledice so lahko poslabšanje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok.

Zdravljenje

Terapevtski ukrepi so odvisni od časa zaužitja ter vrste in izrazitosti simptomov. Najpomembneje je stabilizirati stanje obtoka.

Če se pojavi hipotenzija, je bolnika treba poleči in korigirati volumen krvi.

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

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 (Ang II). Selektivno deluje na podvrsto receptorjev AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Večja koncentracija angiotenzina II po zavrtju receptorjev AT₁ z valsartanom lahko stimulira nezavrtne receptorje AT₂; ti, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT₁.

Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT₁. Njegova afiniteta za receptorje AT₁ je veliko (približno 20.000-krat) večja kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi se valsartan vezal ali da bi zaviral druge hormonske receptorje ali ionske kanalčke, pomembne za srčno-žilno regulacijo. Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne vplivajo na ACE in ne potencirajo delovanja bradikina ali snovi P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila incidenca suhega kašlja med prejemniki valsartana značilno manjša kot med prejemniki zaviralca ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi, $p < 0,05$). 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, 19,0 % tistih, ki so dobivali tiazidni diuretik, in 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Hipertenzija

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

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po posamičnem peroralnem odmerku, največje znižanje krvnega tlaka pa je doseženo v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratnim odmerjanjem je antihipertenzivni učinek bistveno opazen že v 2 tednih, največji učinek pa je dosežen v 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči bistveno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Nenadni prekinitvi valsartana niso sledili preobratna hipertenzija ali drugi neželeni klinični učinki.

Ugotovljeno je, da valsartan hipertenzivnim bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo zmanjša izločanje albumina v urinu. Študija MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) je ocenila zmanjšanje izločanja albumina v urinu z valsartanom (80–160 mg enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (5–10 mg enkrat na dan) pri 332 sladkornih bolnikih tipa 2 (povprečna starost: 58 let, 265 moških) z 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 v urinu z valsartanom zmanjšalo za 42 % (–24,2 µg/min, 95 % IZ: –40,4 do –19,1) in z amlodipinom za približno 3 % (–1,7 µg/min, 95 % IZ: –5,6 do 14,9) ($p < 0,001$), kljub podobnemu deležu znižanja krvnega tlaka v obeh skupinah.

Študija DROP (valsartan Reduction of Proteinuria) je dodatno raziskala učinkovitost valsartana za zmanjšanje izločanja albumina v urinu pri 391 hipertenzivnih bolnikih (krvni tlak = 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2, albuminurijo (povprečje = 102 µg/min, 20–700 µg/min) in ohranjenim delovanjem ledvic (povprečni kreatinin v serumu = 80 µmol/l). Bolnike so randomizirali na enega od 3 odmerkov valsartana (160, 320 in 640 mg enkrat na dan) in so jih zdravili 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina v urinu pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih so ugotovili značilno odstotno zmanjšanje izločanja albumina v urinu za 36 % od izhodišča s 160 mg valsartana (95 % IZ: od 22 do 47 %) in za 44 % s 320 mg valsartana (95 % IZ: od 31 do 54 %). Ugotovili so, da valsartan v odmerku od 160 do 320 mg klinično pomembno zmanjša izločanje albumina v urinu pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Nedaven miokardni infarkt

Študija VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna dvojno slepa študija. Zajela je 14,703 bolnike z akutnim miokardnim infarktom ter znaki, simptomi ali radiološkimi znaki kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znaki sistolične disfunkcije levega prekata (opredeljene kot iztisni delež ≤ 40 % na radionuklidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % na ehokardiografiji ali ventrikularni kontrastni angiografiji). Bolnike so v 12 urah do 10 dneh po pojavu simptomov miokardnega infarkta randomizirali na valsartan, kaptopril ali kombinacijo obeh. Povprečno je zdravljenje trajalo dve leti. Primarna končna točka je bil čas do smrti zaradi vseh vzrokov.

Valsartan je umrljivost zaradi vseh vzrokov po miokardnem infarktu zmanjšal enako učinkovito kot kaptopril. Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila v skupinah z valsartanom (19,9 %), kaptoprilom (19,5 %) in kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %) podobna. Kombinacija valsartana in kaptoprila ni prinesla dodatne koristi v primerjavi s samim kaptoprilom.

Umrljivost zaradi vseh vzrokov se med valsartanom in kaptoprilom ni razlikovala glede na starost, spol, raso, izhodiščno uporabljana zdravila ali osnovno bolezen. Valsartan je tudi učinkovito podaljšal čas do in je zmanjšal srčno-žilno umrljivost, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, ponoven miokardni infarkt, zastoj srca z reanimacijo in možgansko kap brez smrtnega izida (sekundarna sestavljena končna točka).

Varnostne značilnosti valsartana so se skladale s kliničnim potekom bolnikov, zdravljenih po miokardnem infarktu. Kar zadeva delovanje ledvic, so podvojitev kreatinina v serumu ugotovili pri 4,2 % bolnikov, zdravljenih z valsartanom, 4,8 % bolnikov, zdravljenih z valsartanom in kaptoprilom, in pri 3,4 % bolnikov, zdravljenih s kaptoprilom. Zaradi različnih vrst motenega delovanja ledvic je bilo zdravljenje prekinjeno pri 1,1 % bolnikov, zdravljenih z valsartanom, 1,3 % bolnikov, zdravljenih z valsartanom in kaptoprilom, in 0,8 % bolnikov, zdravljenih s kaptoprilom. Ocena bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno obsegati oceno delovanja ledvic.

Umrljivost zaradi vseh vzrokov ter srčno-žilna umrljivost in obolevnost se niso razlikovale med uporabo antagonistov beta skupaj s kombinacijo valsartana in kaptoprila, valsartanom samim ali kaptoprilom samim. Ne glede na zdravljenje je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, zdravljenih z antagonistom beta, kar kaže, da se je znana korist antagonistov beta v tej populaciji bolnikov ohranila tudi v tem preskušanju.

Srčno popuščanje

Študija Val-HeFT je bila randomizirano, kontrolirano, multinacionalno klinično preskušanje. Primerjala je vpliv valsartana in placeba na umrljivost in obolevnost 5.010 bolnikov s srčnim popuščanjem v razredih NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so dobivali običajno zdravljenje ter so imeli iztisni delež levega prekata (LVEF) < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (LVIDD) > 2,9 cm/m². Izhodiščno zdravljenje je obsegalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagonist beta (36 %). Povprečno je spremljanje trajalo skoraj dve leti. Povprečni dnevni odmerek valsartana v 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), opredeljeno kot smrt, nenadna smrt z reanimacijo, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali intravenska uporaba inotropnih zdravil ali vazodilatatorjev štiri ure ali več, brez hospitalizacije.

Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila v skupini z valsartanom podobna kot v skupini s placebom (valsartan 19,7 %, placebo 19,4 %, p = neznačilno). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) zmanjšanje tveganja za čas do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Rezultate, za katere se zdi, da kažejo v korist placeba (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % v skupini s placebom in 25,4 % v skupini z valsartanom), so zabeležili pri bolnikih, ki so dobivali tritirno kombinacijo zaviralca ACE, antagonist beta in valsartana.

Obolevnost je bila največja v podskupini bolnikov, ki niso dobivali zaviralca ACE (n = 366). V tej podskupini je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z valsartanom značilno, za 33 % manjša kot s placebom (95 % IZ: -6 % do 58 %; valsartan 17,3 %, placebo 27,1 %), sestavljeno tveganje umrljivosti in obolevnosti pa značilno, za 44 % manjše (valsartan 24,9 %, placebo 42,5 %).

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralec ACE brez antagonist beta, je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov v skupini z valsartanom podobna kot v skupini s placebom (valsartan 21,8 %, placebo 22,5 %, p = neznačilno). Sestavljeno tveganje umrljivosti in obolevnosti se je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8 % do 28 %, valsartan 31,0 %, placebo 36,3 %) v primerjavi s placebom.

V celotni populaciji Val-HeFT so se razred po NYHA ter znaki in simptomi srčnega popuščanja (vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemi in hropci) značilno izboljšali pri bolnikih, ki so dobivali valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Kakovost življenja, ugotovljena s spremembo rezultata vprašalnika "*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life*" od izhodišča do končne točke, je bila boljša med bolniki, ki so dobivali valsartan, kot med tistimi, ki so dobivali placebo. Bolnikom, ki so dobivali valsartan, se je iztisni delež od izhodišča do končne točke v primerjavi s placebom značilno povečal, LVIDD pa značilno zmanjšal.

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 antagoniste 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.

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 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 \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 (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 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 samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za približno 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za približno 50 %, vendar je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna po uporabi na tešče in uporabi, ki ni na tešče. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je mogoče valsartan dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev:

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

Biotransformacija:

Biotransformacija valsartana ni velika, saj se le približno 20 % odmerka pojavi 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 ($t_{1/2\alpha} < 1$ uro in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se v prvi vrsti odstrani z biliarnim izločanjem v blatu (približno 83 % odmerka) in skozi ledvice v urinu (približno 13 % odmerka), v glavnem kot nespremenjeno zdravilo. 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

Povprečne vrednosti časa do največje koncentracije in eliminacijskega razpolovnega časa valsartana so pri bolnikih s srčnim popuščanjem podobne kot pri zdravih prostovoljcih. AUC in C_{max} valsartana sta v območju kliničnega odmerjanja (od 40 do 160 mg dvakrat na dan) skoraj sorazmerni povečevanju odmerka. Povprečni faktor kopičenja je okoli 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni uporabi je okoli približno 4,5 l/uro. Starost pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne vpliva na navidezni očistek.

Posebne populacije

Starejši

V primerjavi z mladimi preiskovanci so pri nekaterih starejših opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu, vendar se to ni izkazalo za klinično pomembno.

Okvarjeno delovanje ledvic

Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije, kar je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri gre na račun ledvičnega očistka le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Bolnikom z okvaro ledvic (očistek kreatinina > 10 ml/min) zato odmerka ni treba prilagoditi. Trenutno ni izkušenj glede varnosti uporabe pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih na dializi, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Valsartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi ga dializa odstranila.

Okvara jeter

Približno 70 % absorbiranega odmerka se izloči v žolču, skoraj v celoti v nespremenjeni obliki. Valsartan ni podvržen omembe vredni biotransformaciji. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Niso pa ugotovili korelacije med koncentracijo valsartana v plazmi in stopnjo motenega delovanja jeter. Valsotens ni raziskan pri bolnikih s hudo motenim delovanjem 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.

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 se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so maternalni toksični odmerki (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh gestacije in laktacije zmanjšali preživetje, zmanjšali pridobivanje telesne mase in upočasnili razvoj (ločitev avrikule in odprtje ušesnega kanala) pri mladičih (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki (600 mg/kg/dan) so pri podganah približno 18-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi mg/m² (izračuni predpostavljajo peroralen odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (od 200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (rahlo zvišanje sečnine v plazmi ter hiperplazijo ledvičnih tubulov in bazofilijo pri samcih). Ti odmerki (200 in 600 mg/kg/dan) so pri podganah približno 6- in 18-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi mg/m² (izračuni predpostavljajo peroralen odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile spremembe ob podobnih odmerkih podobne, a izrazitejše, posebno v ledvicah, kjer so se spremembe razvile v nefropatijo, vključno z zvišanjem sečnine in kreatinina.

Pri obeh živalskih vrstah so ugotovili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so ocenili za posledice farmakološkega delovanja valsartana, ki povzroči dolgotrajno hipotenzijo, zlasti pri marmozetkah. Hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic ob terapevtskih odmerkih valsartana pri človeku po vsem sodeč ni pomembna.

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 prejemajo učinkovino v prvih 13 dneh življenja.

To obdobje se ujema s 36 tedni nosečnosti pri ljudeh, kar bi včasih lahko podaljšali tudi do 44. tedna po spočetju pri ljudeh. V študiji valsartana pri mladih živalih so podgane prejemale valsartan tudi do 70. dne in vpliva na dozorevanje ledvic (v 4. do 6. tednu po 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, čeprav predklinični podatki ne kažejo nobenih pomislekov glede varne uporabe zdravila pri otrocih, ki so starejši od 1 leta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
povidon K29-K32
smukec
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

polivinilalkohol
makrogol 3350
smukec
lecitin (vsebuje sojino olje) (E322)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Polietilenski vsebniki za tablete: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC-Al.

Velikosti pakiranja: 7, 14, 28, 56, 98 in 280 filmsko obloženih tablet

Polietilenski vsebnik za tablete (Securitainer, PE).

Velikosti pakiranja: 7, 14, 28, 56, 98 in 280 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandija

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

Pretisni omot:

H/10/01608/025 (4 x 7 tablet)

H/10/01608/026 (7 x 14 tablet)

H/10/01608/027 (7 tablet)

H/10/01608/028 (14 tablet)

H/10/01608/029 (56 tablet)

H/10/01608/030 (280 tablet)

Polietilenski vsebnik:

H/10/01608/031 (7 tablet)

H/10/01608/032 (14 tablet)

H/10/01608/033 (28 tablet)

H/10/01608/034 (56 tablet)

H/10/01608/035 (98 tablet)

H/10/01608/036 (280 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22.04.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 11.03.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.06.2015