

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	40 mg filmsko obložene tablete	80 mg filmsko obložene tablete	160 mg filmsko obložene tablete	320 mg filmsko obložene tablete
laktoza	14,25 mg/tableto	28,5 mg/tableto	57 mg/tableto	114 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete jakosti 40 mg: rumenorjave, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani in s premerom 6 mm.

Filmsko obložene tablete jakosti 80 mg: rožnate, okrogle, izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani in s premerom 8 mm.

Filmsko obložene tablete jakosti 160 mg: rumenorjave, ovalne, izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani in velikosti 13,5 mm x 7 mm.

Filmsko obložene tablete jakosti 320 mg: svetlo rjave, v obliki kapsul, izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani in velikosti 16 mm x 8,5 mm.

Tablete vseh štirih jakosti se lahko delijo na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija (samo 40 mg)

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

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

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

Nedavni miokardni infarkt (samo 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 do 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Priporočeni začetni odmerek valsartana je 80 mg enkrat na dan. Antihipertenzivni učinek se pojavi v dveh tednih, največji antihipertenzivni učinek pa po štirih tednih. Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan, lahko dnevni odmerek povečamo na 160 mg ali na največ 320 mg.

Valsartan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Dodajanje diuretika, npr. hidroklorotiazida, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

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

Pri klinično stabilnih bolnikih je zdravljenje mogoče začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih odmerke postopno povečati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Za uvajanje zdravljenja je na voljo 40-mg tableta z razdelilno zarezo.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Priporočljivo je, da se odmerek 80 mg dvakrat na dan doseže v dveh tednih po začetku zdravljenja in da se največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat na dan doseže v treh mesecih, odvisno od tega, kako bolnik večje odmerke prenaša. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

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

V oceno bolnikovega stanja po miokardnem infarktu je treba vedno vključiti oceno ledvične funkcije.

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

Priporočen začetni odmerek valsartana je 40 mg dvakrat na dan. Povečanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati najmanj v dvotedenskih intervalih odvisno od tega, kako bolnik večje odmerke prenaša. Če se bolnik sočasno zdravi z diuretikom, moramo pretehtati možnost zmanjšanja odmerka diuretika. 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 antagonista adrenergičnih receptorjev beta ali diuretika, ki varčuje s kalijem, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ocena bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno obsegati tudi oceno delovanja ledvic.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Pri odraslih bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim kot 10 ml/min, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Valsartan je kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro brez holestaze

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 preučevali v kliničnih preskušanjih, so navedeni v spodnji preglednici. Odmerkov, ki presegajo navedene v preglednici, niso preučevali in jih zato ni priporočljivo uporabljati.

Telesna masa	Najvišji odmerek, ki so ga preučevali v kliničnih preizkušanjih
≥ 18 kg do < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg do < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg do ≤ 160 kg	320 mg

Otroci, mlajši od 6 let

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

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

Pri pediatričnih bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim kot 30 ml/min, in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso preučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočljiva. Pri pediatričnih bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim kot 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 jetrno okvaro

Kot pri odraslih je valsartan kontraindiciran tudi pri pediatričnih bolnikih s hudo jetrno okvaro, 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 jetrno okvaro 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, mlajših od 18 let.

Način uporabe

Valsartan je mogoče jemati neodvisno od obrokov. Zdravilo je treba jemati z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Valsartan Krka 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

Sočasno jemanje kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo

SmPCPIL153872 1	20.07.2020 – Updated: 20.07.2020	Page 4 of 19
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin itd.), ni priporočeno. Koncentracije kalija je treba ustrezno spremljati.

Okvara ledvic

Podatkov o varnosti zdravljenja z valsartanom pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim kot 10 ml/min, in pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, ni, zato pri zdravljenju priporočamo previdnost. Pri odraslih bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim kot 10 ml/min, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter brez holestaze je pri zdravljenju z valsartanom potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Redko se lahko pri uvajanju zdravljenja z valsartanom pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke diuretikov, pojavi simptomatska hipotenzija. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z valsartanom, na primer tako, da zmanjšamo odmerek diuretika.

Stenoza ledvične arterije

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

Kratkotrajno zdravljenje z valsartanom pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročilo pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, serumskega kreatinina ali koncentracije dušika sečnine v krvi. Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočljivo spremljati ledvično funkcijo.

Presaditev ledvic

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

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z valsartanom, saj njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri jemanju drugih vazodilatatorjev je tudi pri jemanju valsartana posebna pozornost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy - HOCM*).

Nosečnost

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

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

Zdravljenje s kombinacijo kaptoprila in valsartana ni pokazalo dodatnih kliničnih koristi, v primerjavi z zdravljenjem s posameznimi zdravili pa se je povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato jemanje kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočljivo. Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. V oceno bolnikovega stanja po miokardnem infarktu je treba vedno vključiti oceno ledvične funkcije (glejte

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

poglavje 4.2).

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

Srčno popuščanje (samo 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 Krka uporabljeno v kombinaciji z zaviralcem ACE. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Valsartan Krka 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 Krka 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 Krka 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, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Valsartan Krka takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Valsartan Krka.

Dvojno zaviranje 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.

Druge bolezni, pri katerih je stimuliran renin-angiotenzinski sistem (samo 320 mg)

Pri bolnikih, pri katerih je ledvično delovanje lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno ledvično odpovedjo in/ali s smrtjo.

Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba valsartana lahko povezana z okvarjenim ledvičnim delovanjem.

Pediatrična populacija

Okvarjeno delovanje ledvic

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Okvarjeno delovanje jeter

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

Zdravilo Valsartan Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojno zaviranje renin-angiotenzinskega sistema (RAS) z antagonisti angiotenzina II, 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 zmanjšanega 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

Pri sočasnem jemanju z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasnim jemanjem valsartana in litija ta kombinacija ni priporočljiva. Če se izkaže, da je sočasno jemanje nujno, je priporočljivo skrbno spremljati koncentracije litija v serumu.

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

Če je ocenjeno, da je treba zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, jemati v kombinaciji z valsartanom, je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino (več kot 3 g na dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Pri sočasnem jemanju antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in povečanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati ledvično funkcijo, bolnik pa mora piti zadosti tekočine.

Prenašalci

Podatki *in vitro* kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Sočasno dajanje zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(npr. ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prenehanju sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili je potrebna posebna previdnost.

Drugo

V študijah o medsebojnem delovanju zdravil niso ugotovili klinično pomembnih interakcij med valsartanom in katerokoli od naslednjih učinkovin: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom in 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 renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, kar lahko zviša koncentracijo kalija v serumu. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da pri človeku izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči toksične učinke pri plodu (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočljivo opraviti ultrazvočni pregled ledvične funkcije in lobanje.

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

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba valsartana med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni imel škodljivega vpliva 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 strojev

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

V nadzorovanih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih s hipertenzijo je bila pogostnost vseh neželenih učinkov primerljiva z njihovo pogostnostjo pri placebo in v skladu s farmakologijo valsartana. Kaže, da pogostnost neželenih učinkov ni povezana z velikostjo odmerka, s trajanjem zdravljenja, spolom, starostjo ali z raso.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila in na podlagi laboratorijskih izvidov, so po organskih sistemih naštetih v spodnji preglednici.

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

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

neznana zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

neznana preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo

Presnovne in prehranske motnje

neznana povečana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni vrtoglavica

Žilne bolezni

neznana vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni kašelj

Bolezni prebavil

občasni bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana povečane vrednosti jetrnih testov, vključno s povečano koncentracijo bilirubina v serumu

Bolezni kože in podkožja

neznana angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

neznana mialgija

Bolezni sečil

neznana ledvična odpoved in okvara, povečana koncentracija kreatinina v serumu

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni utrujenost

Pediatrična populacija

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah (vsaki je sledilo podaljšano obdobje ali podaljšana študija) in eni odprti študiji. V študije je bilo vključenih 711 pediatričnih bolnikov, starih od 6 do manj kot 18 let, s kronično ledvično boleznijo (KLB) ali brez nje, od katerih jih je 560 prejelo valsartan. Razen posameznih prebavnih motenj (kot so bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) in omotičnosti med varnostnimi lastnostmi zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 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 z valsartanom v obdobju do 1 leta niso opažali nobenega neugodnega vpliva, ki bi bil v celoti klinično pomemben.

V dvojno slepi randomizirani študiji pri 90 otrocih, starih 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 hiperkalemijo.

Izvedli so združeno analizo 560 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov (starih od 6 do 17 let), ki so prejeli valsartan v monoterapiji [n = 483] ali kombinirano antihipertenzivno zdravljenje, ki je vključevalo valsartan [n = 77]. Od 560 bolnikov jih je 85 (15,2 %) imelo KLB (začetna hitrost glomerulne filtracije < 90 ml/min/1,73 m²). Skupno 45 bolnikov (8,0 %) je študijo prekinilo zaradi neželenih učinkov. Pri skupno 111 (19,8 %) bolnikih so se pojavili neželeni učinki zdravila, med katerimi so bili najpogostejši glavobol (5,4 %), omotica (2,3 %) in hiperkalemija (2,3 %). Pri bolnikih s KLB so bili najpogostejši neželeni učinki hiperkalemija (12,9 %), glavobol (7,1 %), zvišana koncentracija kreatinina v krvi (5,9 %) in hipotenzija (4,7 %). Pri bolnikih brez kronične bolezni ledvic pa sta bila najpogostejša glavobol (5,1 %) in omotica (2,7 %). Neželene učinke so pogosteje opazili pri bolnikih, ki so prejeli valsartan v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, kot pri tistih, ki so prejeli samo valsartan.

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

Po miokardnem infarktu in/ali pri srčnem popuščanju (preučevano samo pri odraslih bolnikih)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

neznana trombotopenija

Bolezni imunskega sistema

neznana preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo

Presnovne in prehranske motnje

občasni hiperkalemija

neznana povečana koncentracija kalija v serumu

Bolezni živčevja

pogosti omotičnost, ortostatska omotičnost

občasni sinkopa, glavobol

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni vrtočlavinica

Srčne bolezni

občasni srčno popuščanje

Žilne bolezni

pogosti hipotenzija, ortostatska hipotenzija

neznana vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni kašelj

Bolezni prebavil

občasni navzea, diareja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana povečane vrednosti jetrnih testov

Bolezni kože in podkožja

občasni angioedem

neznana bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema

neznana mialgija

Bolezni sečil

pogosti ledvična odpoved in okvara

občasni akutna ledvična odpoved, povečana koncentracija kreatinina v serumu

neznana povečana koncentracija dušika 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok.

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter jakosti simptomov; najpomembnejše je stabilizirati krvni obtok.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika poleči vzrok in ustrezno povečati volumen krvi.

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

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila. Oznaka ATC: C09CA03.

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

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE), ki je znana tudi kot kininaza II, to je encim, ki angiotenzin I spreminja v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preizkušanju pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem z zaviralcem ACE v anamnezi suh kašelj, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so jemali valsartan, pri 19 % preiskovancev, ki so jemali tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so jemali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

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

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

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

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

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina z urinom. V študiji o zmanjševanju mikroalbuminurije z valsartanom (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan, MARVAL) so zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion, UAE) zaradi jemanja valsartana (80 do 160 mg enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (5 do 10 mg enkrat na dan) ocenili pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost 58 let, 265 moških) in z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom 58 µg/min, v skupini z amlodipinom 55,4 µg/min) ter z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom v skupini, ki je jemala valsartan, zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % ($-24,2$ µg/min; 95-odstotni IZ: $-40,4$ do $-19,1$), v skupini, ki je jemala amlodipin, pa za približno 3 % ($-1,7$ µg/min; 95-odstotni IZ: $-5,6$ do $14,9$), kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji o zmanjševanju proteinurije z valsartanom (Diovan Reduction of Proteinuria, DROP) so naprej proučevali učinkovitost valsartana na zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mm Hg) s sladkorno boleznijo tipa 2 in z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v razponu od 20 do 700 µg/min) ter z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od treh skupin in so 30 tednov jemali 160, 320 ali 640 mg valsartana enkrat na dan. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih jemanja po 160 mg valsartana na

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

dan je bila sprememba izločanja albumina z urinom značilno manjša za 36 % glede na izhodiščno vrednost (95-odstotni IZ: 22 do 47 %), po jemanju po 320 mg valsartana na dan pa za 44 % (95-odstotni IZ: 31 do 54 %). Ugotovili so, da 160 oz. 320 mg valsartana pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 klinično pomembno zmanjša izločanje albumina z urinom.

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

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna, dvojno slepa študija pri 14.703 bolnikih z akutnim miokardnim infarktom, ki so imeli znake, simptome ali radiološke dokaze kongestivnega srčnega popuščanja in/ali znake sistolične disfunkcije levega prekata (kar se kaže kot ≤ 40 -odstotni iztisni delež pri rentgenski ventrikulografiji ali ≤ 35 -odstotni pri ehokardiografiji ali kontrastni angiografiji prekata). Potem ko so se pojavili simptomi miokardnega infarkta, so bili bolniki v 12 urah do 10 dneh randomizirani v skupino, ki se je zdravila z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni opazovani dogodek je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu je bil valsartan enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini, ki je jemala valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) ali kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). V primerjavi z jemanjem kaptoprila kombinacija valsartana in kaptoprila ni prinesla dodatnih koristi. Med valsartanom in kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do srčno-žilne smrti in zmanjšanju srčno-žilne umrljivosti, zmanjšanju števila hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitve miokardnega infarkta, srčnega zastoja z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen opazovani dogodek).

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

Pri bolnikih, ki so jemali antagoniste adrenergičnih receptorjev beta s kombinacijo valsartana in kaptoprila ali samo z valsartanom ali samo s kaptoprilom, ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov in v srčno-žilni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tej študiji ohranile.

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

Val-HeFT je bilo randomizirano, nadzorovano, mednarodno klinično preizkušanje valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so jemali običajna zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja, iztisni delež levega prekata je znašal < 40 %, notranji diastolični premer levega prekata (left ventricular internal diastolic diameter, LVIDD) pa $> 2,9$ cm/m². Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Bolnike so v povprečju spremljali skoraj dve leti. Povprečni dnevni odmerek valsartana je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna opazovana dogodka. Prvi je bil umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti), drugi pa umrljivost in obolevnost zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z oživljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = NS$) pri bolnikih, ki so jemali valsartan (19,7 %), in pri bolnikih, ki so dobivali placebo (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95-odstotni IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

primerjavi z 18,5 %). Pri bolnikih, ki so jemali trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonistu adrenergičnih receptorjev beta in valsartana, so opažali rezultate v korist placeba (skupna umrljivost in obolevnost: 21,9-odstotna pri placebu in 25,4-odstotna pri valsartanu).

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

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralec ACE brez antagonistu adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna (p = NS) v skupini, ki je prejela valsartan (21,8 %), in tisti, ki je prejela placebo (22,5 %). Tveganje glede umrljivosti in obolevnosti je bilo pri valsartanu značilno manjše za 18,3 % (95-odstotni IZ: 8 do 28 %) v primerjavi s placebom (31-odstotno v primerjavi s 36,3-odstotnim).

V celotni populaciji, ki je bila vključena v študijo Val-HeFT, se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, v primerjavi s placebom pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA ter v znakih in simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in piskanjem pri dihanju. Pri bolnikih, ki so jemali valsartan, je bila kakovost življenja ob koncu študije boljša kot v skupini, ki je prejela placebo, kar je pokazala sprememba rezultata na Minnesotski lestvici kakovosti življenja bolnikov s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, je bil iztiski delež ob koncu študije večji, LVIDD pa se je glede na izhodišče zmanjšal, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistov 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 pri 561 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 18 let, in pri 165 pediatričnih bolnikih, starih od 1 leta do 6 let.

Med osnovnimi boleznimi, ki bi pri otrocih v teh študijah lahko prispevale k razvoju hipertenzije, so

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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, starih od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso pod 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 ali več 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.

Pri vseh treh odmerkih valsartana (nizkih, srednjih in visokih) je prišlo do pomembnega znižanja sistoličnega krvnega tlaka, in sicer za 8, 10 oziroma 12 mmHg od izhodiščnih vrednosti. Bolnike so ponovno randomizirali, tako da so bodisi nadaljevali z istim odmerkom valsartana ali pa so prešli na placebo. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje s srednje visokimi in z visokimi odmerki valsartana, je bila vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob najnižji plazemski koncentraciji valsartana nižja za 4 oziroma 7 mmHg od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli nizke odmerke valsartana, je bila vrednost sistoličnega krvnega tlaka ob najnižji plazemski koncentraciji valsartana podobna vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Antihipertenzivno delovanje valsartana, ki je bilo odvisno odmerka, je bilo skladno pri vseh demografskih podskupinah.

V drugi klinični študiji, v katero je bilo vključenih 300 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov, starih 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 ali več pa so prejeli valsartan v odmerku 320 mg ali enalapril v odmerku 40 mg. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka je bilo pri bolnikih, ki so prejeli valsartan (znižanje za 15 mmHg), primerljivo s tistim pri bolnikih, ki so prejeli enalapril (znižanje za 14 mmHg) (vrednost p za ne-inferiornost $< 0,0001$). S tem so se ujeli tudi rezultati meritev diastoličnega tlaka, ki ga je valsartan znižal za 9,1 mmHg, enalapril pa za 8,5 mmHg.

V tretji, odprti klinični študiji, v katero je bilo vključenih 150 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov, starih od 6 do 17 let, so ustrezni bolniki (sistolični krvni tlak ≥ 95 . percentil, značilen za starost, spol in višino) 18 mesecev prejeli valsartan z namenom ocene varnosti in prenašanja zdravila. Od 150 bolnikov, ki so sodelovali v tej študiji, jih je 41 sočasno prejelo tudi druga antihipertenzivna zdravila. Velikost odmerka je bila odvisna od tega, v katero kategorijo telesne mase za začetni in vzdrževalni odmerek je sodil bolnik. Bolniki s telesno maso ≥ 18 do < 35 kg so prejeli 40 mg odmerek, bolniki s telesno maso ≥ 35 do < 80 kg so prejeli 80 mg odmerek in bolniki s telesno maso ≥ 80 do < 160 kg so prejeli 160 mg odmerek. Po enem tednu so te odmerke povečali na 80 mg, 160 mg oz. 320 mg. Polovica bolnikov, vključenih v študijo (50,0 %, n = 75), je imela KLB, od katerih jih je 29,3 % (44) imelo KLB druge stopnje (hitrost glomerulne filtracije 60–89 ml/min/1,73 m²) ali tretje stopnje (hitrost glomerulne filtracije 30–59 ml/min/1,73 m²). Pri vseh bolnikih je bilo srednje zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka 14,9 mmHg (začetna vrednost 133,5 mmHg), pri bolnikih s KLB 18,4 mmHg (začetna vrednost 131,9 mmHg) in pri bolnikih brez KLB 11,5 mmHg (začetna vrednost 135,1 mmHg). Odstotek bolnikov, pri katerih je bil dosežen nadzor krvnega tlaka (sistolični in diastolični krvni tlak < 95 . percentil), je bil rahlo večji v skupini bolnikov s KLB (79,5 %) kot v skupini bolnikov brez KLB (72,2 %).

Klinične izkušnje pri otrocih, mlajših od 6 let

Pri bolnikih, starih od 1 leta do 6 let, so izvedli dve klinični študiji; v eno je bilo vključenih 90 bolnikov, v drugo pa 75. V ti dve študiji niso vključevali otrok, ki bi bili mlajši od 1 leta. V prvi študiji so dokazali učinkovitost valsartana v primerjavi s placebom, niso pa mogli potrditi odvisnosti odziva od odmerka. V drugi študiji se je pokazala povezava med višjimi odmerki in večjim znižanjem krvnega tlaka, vendar trend odvisnosti odziva od odmerka ni dosegel statistične značilnosti, pa tudi razlika zaradi zdravljenja v primerjavi s placebom ni bila statistično značilna.

Zaradi navedenih neskladnosti v rezultatih uporaba valsartana za to starostno skupino ni priporočljiva (glejte poglavje 4.8). Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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:

Valsartan doseže po peroralni uporabi največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah po zaužitju tablet in v 1 do 2 urah po zaužitju raztopine. Njegova povprečna absolutna biološka uporabnost po zaužitju tablet je 23-odstotna, po zaužitju raztopine pa 39-odstotna. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 %, njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) pa za okrog 50 %, vendar je približno 8 ur po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev:

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu okrog 17 litrov, kar kaže, da se v tkiva porazdeli malo valsartana. Večina valsartana (94 do 97 %) se veže na serumske beljakovine, predvsem na albumin.

Biotransformacija:

Presnovi se le malo valsartana, saj je le približno 20 % odmerka mogoče presteči v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje:

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu kot pri mlajših, vendar se ni izkazalo, da bi bila ta razlika klinično pomembna.

Okvarjeno delovanje ledvic

Kot lahko pričakujemo za spojino, katere ledvični očistek je samo 30 % celotnega plazemskega očistka, niso našli nikakršne povezave med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek, večji kot 10 ml/min) odmerka ni potrebno prilagajati. Trenutno ni izkušenj z varno uporabo valsartana pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim kot 10 ml/min, in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker se večina valsartana veže na plazemske beljakovine, ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Okvarjeno delovanje jeter

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči v žolču, večinoma v obliki nespremenjene spojine.

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Presnovi se le malo valsartana. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne okvare niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso izvedli (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

V študiji pri 26 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih (starih 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 bil očistek valsartana (v litrih na uro na kilogram) primerljiv pri vseh starostih, od 1 leta do 16 let, in podoben očistku pri odraslih, ki uporabljajo isto obliko zdravila.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri pediatričnih bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim kot 30 ml/min, in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso preučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočljiva. Pri pediatričnih bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim kot 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 odmerki, toksični za samico (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem pri potomstvu povzročili zmanjšano preživetje, manjšo telesno maso, upočasnitev razvoja (nepirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) približno 18-krat presegajo najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

V nekliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirotocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 in 600 mg/kg/dan) približno 6- oz. 18-krat presegajo najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Pri marmozetkah so bile spremembe pri podobnih odmerkih podobne, vendar resnejše, še zlasti v ledvicah, kjer so se razvile v nefropatijo, vključno s povečano koncentracijo sečnine v plazmi in povečano vrednostjo kreatinina.

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

Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novoscotenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po skotitvi) 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 angiotenzina II tipa 1. Take učinke opažajo, kadar 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 z valsartanom pri mladih živalih so podgane prejemale valsartan tudi do 70. dne in vpliva na dozorevanje ledvic (v 4. do 6. tednu po skotitvi) ni mogoče izključiti. Pri ljudeh poteka funkcionalno dozorevanje ledvic še celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti možnosti, da bi bili navedeni pojavi lahko klinično pomembni pri otrocih, mlajših od 1 leta, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislekov glede varne uporabe zdravila pri

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

otročih, starejših od 1 leta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rumeni železov oksid (E172) - v filmsko obloženih tabletah jakosti 40 mg, 160 mg in 320 mg
rdeči železov oksid (E172) - v filmsko obloženih tabletah jakosti 80 mg, 160 mg in 320 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete jakosti 40 mg, 80 mg, 160 mg

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC//Al): 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Filmsko obložene tablete jakosti 320 mg

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda 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 Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

H/13/01600/001-053

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 3. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 1. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 10. 2020