

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valsartan Lek 80 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Lek 160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Valsartan Lek 80 mg filmsko obložene tablete:

Bledo rdeča, okrogla, filmsko obložena tableta s premerom približno 8,2 mm, posnetimi robovi, z zarezo na eni strani tablete ter z vtisnjeno oznako "D" na eni strani zareze, oznako "V" na drugi strani zareze in oznako "NVR" na drugi strani tablete.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Valsartan Lek 160 mg filmsko obložene tablete:

Sivo-oranžna, ovalna, rahlo konveksna filmsko obložena tableta velika približno 14,2 mm x 5,7 mm, z zarezo na eni strani tablete ter z vtisnjeno oznako "DX" na eni strani zareze, oznako "DX" na drugi strani zareze in oznako "NVR" na drugi strani tablete.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

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

Nedavni miokardni infarkt

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

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsartan Lek je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v dveh tednih, do največjega učinka pa v štirih tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, se odmerek lahko zveča na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Valsartan Lek se lahko uporablja z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih odmerek valsartana postopno prilagajati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek 20 mg vzame bolnik tako, da razpolovi 40-miligramsko tableto.

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

Valsartan lahko uporabljajo bolniki, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, npr. s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ocena bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati tudi oceno delovanja ledvic.

Srčno popuščanje

Priporočeni začetni odmerek valsartana je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati najmanj v dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov. Največji odmerek na dan, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v razdeljenih 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 vključevati tudi oceno delovanja ledvic.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

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

Sočasna uporaba valsartana z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (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 Valsartan Lek je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, 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 odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

Pediatrična populacija

Hipertenzija pri pediatričnih bolnikih

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 18 let

Za otroke s telesno maso pod 35 kg je začetni odmerek 40 mg enkrat na dan, za tiste s telesno maso 35 kg ali več pa 80 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka. Največji odmerki, ki so jih preučevali v kliničnih preskušanjih, so navedeni v spodnji preglednici.

Odmerkov, višjih od navedenih v preglednici, niso preučevali in jih zato ni priporočeno uporabljati.

Telesna masa	Največji odmerki, ki so jih preučevali v kliničnih študijah
≥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

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar pa varnost in učinkovitost zdravila Valsartan Lek pri otrocih, starih od 1 do 6 let, ni bila dokazana.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, starih od 6 do 18 let

Uporabe valsartana pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina <30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso preučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočljiva. Prilagajanje odmerka pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina >30 ml/min ni potrebno. Skrbno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporaba pri pediatričnih bolnikih z jetrno okvaro, starih od 6 do 18 let

Tako kot pri odraslih, je zdravilo Valsartan Lek kontraindicirano tudi pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, 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 jetrno okvaro so omejene. Odmerek valsartana pri teh bolnikih ne sme presegati 80 mg.

Srčno popuščanje in nedavni miokardni infarkt pri pediatričnih bolnikih

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Valsartan Lek ni priporočljiva za zdravljenje srčnega popuščanja ali nedavnega miokardnega infarkta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Z zdravilom Valsartan Lek 80 mg filmsko obložene tablete in Valsartan Lek 160 mg filmsko obložene tablete ni mogoče zagotavljati odmerka, manjšega od 80 mg. Na voljo so druge jakosti/farmacevtske oblike zdravil z valsartanom, s katerimi se lahko zagotavljajo ti odmerki učinkovine.

Način uporabe

Zdravilo Valsartan Lek se lahko jemlje neodvisno od obrokov. Zdravilo je treba zaužiti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Valsartan Lek 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 varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvišanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočljiva. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Okvarjeno delovanje ledvic

Trenutno ni izkušenj glede varne uporabe zdravila Valsartan Lek pri bolnikih z očistkom kreatinina <10 ml/min in bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina >10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina (ARB) – vključno z valsartanom - ali zaviralcev ACE z aliskirenom pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Okvara jeter

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

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

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

Stenoza ledvične arterije

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

Kratkotrajna uporaba valsartana pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in sekundarno renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije kreatinina v serumu ali dušika sečnine v krvi (*blood urea nitrogen* - BUN). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, zvišajo koncentracije dušika sečnine v krvi in serumskega kreatinina pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato se med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporoča spremljanje ledvične funkcije.

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

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

Nosečnost

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

Nedavni miokardni infarkt

Uporaba kombinacije kaptoprila in valsartana ni pokazala dodatnih kliničnih koristi, tveganje za neželene učinke pa se je povečalo v primerjavi z monoterapijo navedenih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočljiva. Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Ocena bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati tudi oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

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

Srčno popuščanje

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

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

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

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od delovanja sistema renin-angiotenzin (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 Lek ni mogoče izključiti okvare delovanja ledvic.

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

Anamneza angioedema

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, vključno z ACE zaviralci. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Valsartan Lek takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati valsartana (glejte poglavje 4.8).

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (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.

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 preučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočljiva. Prilagajanje odmerka pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina >30 ml/min ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Med zdravljenjem z valsartanom je treba skrbno spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. To je zlasti pomembno, če ima bolnik, ki prejema valsartan, še druga stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (ima npr. zvišano telesno temperaturo ali je dehidriran).

Sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina (ARB) – vključno z valsartanom – ali zaviralcev ACE z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Okvarjeno delovanje jeter

Tako kot pri odraslih je zdravilo Valsartan Lek kontraindicirano tudi pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, 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 jetrno okvaro so omejene. Odmerek valsartana pri teh bolnikih ne sme presežati 80 mg.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonistami receptorjev angiotenzina, 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 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).

Potrebna je previdnost pri sočasni uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina, vključno z valsartanom, z drugimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), kot so zaviralci ACE ali aliskiren (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina (ARB) – vključno z valsartanom – ali zaviralcev ACE z aliskirenom pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci ACE ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev, vključno z valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, se priporoča skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu. Če je sočasno uporabljan tudi diuretik, se lahko tveganje za toksičnost litija predvidoma še poveča.

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

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

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (non-steroidal anti-inflammatory drug-NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino >3 g/dan) in z neselektivnimi NSAID

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočljiva spremljanje ledvične funkcije in ustrezna hidracija bolnika.

Prenašalci

Rezultati *in vitro* študije na človeškem tkivu jeter kažejo, da je valsartan substrat za jetrni privzemni prenašalec OATP1B1/OATP1B3 in za jetrni izločevalni prenašalec MRP2. Klinični pomen tega spoznanja ni znan. Sočasno dajanje zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampin, ciclosporin) ali izločevalnega prenašalca (ritonavir) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Potrebna je ustrezna previdnost pri začetku ali zaključku sočasnega zdravljenja s takimi zdravili.

Drugo

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

Pediatrična populacija

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

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

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

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba zdravila Valsartan Lek med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. 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 odmerek 6-krat presega najvišji priporočen odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

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

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

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

- Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Neznana pogostnost	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Neznana pogostnost	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
Neznana pogostnost	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vrtoglavica
Žilne bolezni	
Neznana pogostnost	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Neznana pogostnost	zvišane vrednosti jetrnih testov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
Neznana pogostnost	angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana pogostnost	mialgija
Bolezni sečil	
Neznana pogostnost	odpoved in okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	utrujenost

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah (vsaki je sledilo podaljšano obdobje oziroma podaljšanje študije) in v eni odprti študiji. V študije je bilo vključenih 711 pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do manj kot 18 let, z ali brez kronične ledvične bolezni, od katerih je 560 bolnikov prejemalo valsartan. Razen posameznih prebavnih motenj (kot so bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) in omotičnosti, med varnostnimi lastnostmi zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do manj kot

18 let, in že opisanimi varnostnimi lastnostmi pri odraslih, niso ugotovili bistvenih razlik glede vrste, pogostnosti ali resnosti neželenih učinkov.

Opravljen je bila združena analiza 560 pediatričnih hipertenzivnih bolnikov (starih od 6 do 17 let), ki so se zdravili z valsartanom kot monoterapijo [n = 483] ali kombinirano antihipertenzivno terapijo, ki je vključevala valsartan [n = 77]. Od 560 bolnikov jih je imelo 85 (15,2%) kronično ledvično bolezen (izhodiščni GFR <90 ml / min / 1,73 m²). 45 (8,0%) bolnikov je izstopilo iz študije zaradi neželenih učinkov. 111 (19,8%) bolnikov je doživel neželen učinek zaradi zdravila (ADR), pri čemer so bili najpogostejši glavobol (5,4%), omotica (2,3%) in hiperkaliemija (2,3%). Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo so bili najpogostejši neželeni učinki hiperkaliemija (12,9%), glavobol (7,1%), zvišana vrednost kreatinina v krvi (5,9%) in hipotenzija (4,7%). Pri bolnikih brez kronične ledvične bolezni sta bila najpogostejša neželena učinka glavobol (5,1%) in omotica (2,7%). Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, so bili neželeni učinki pogostejše opaženi, kot pri tistih, ki so prejeli le valsartan.

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

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

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

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

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Neznana pogostnost	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni	hiperkaliemija
Neznana pogostnost	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
Bolezni živčevja	
Pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
Občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	

Občasni	srčno popuščanje
Žilne bolezni	
Pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Neznana pogostnost	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	navzea, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Neznana pogostnost	zvišane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	angioedem
Neznana pogostnost	bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana pogostnost	mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved in okvara ledvic
Občasni	akutna ledvična odpoved, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
Neznana pogostnost	zvišanje koncentracije 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 izraženosti simptomov; pri tem je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti v ležeč položaj in ustrezno popraviti volumen krvi.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila.

Oznaka ATC: C09CA03

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira neblokiranje receptorje podvrste 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 druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo, ali da bi jih zaviral.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinitina 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 ($p < 0,05$) manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %). V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Hipertenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah.

Antihipertenzivni učinek traja še 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

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

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

V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v razponu 20-700 µg/min) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila pri odmerku 160 mg valsartana sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), s 320 mg valsartana pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da 160-320 mg

valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Nedavni miokardni infarkt

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

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

Varnostni profil valsartana se je ujema s kliničnim stanjem bolnikov, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst ledvične okvare 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. Ocena bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno ledvične funkcije.

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

Srčno popuščanje

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

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4 %). Primarna korist je bilo 27,5 % (95 % IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje

glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana, so opazili rezultate v korist placeba (umrljivost in obolevnost skupaj 21,9 % v skupini s placebom v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom).

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

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez antagonista adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna (p = NS) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom statistično značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8 % do 28 %) v primerjavi s placebom (31,0 % v primerjavi s 36,3 %).

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

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v štirih randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah s 711 pediatričnimi bolniki v starosti od 6 do manj kot 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 prejeli 10, 40 ali 80 mg valsartana v obliki tablet na dan (nizke, srednje ali visoke odmerke), bolniki s telesno maso ≥ 35 kg pa so prejeli 20, 80 ali 160 mg valsartana v obliki tablet 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 bodisi enalaprilom. Otroci s telesno maso med ≥ 18 in < 35 kg so prejeli valsartan v odmerku 80 mg ali enalapril v odmerku 10 mg; tisti s telesno maso med ≥ 35 kg in < 80 kg so prejeli valsartan v odmerku 160 mg ali enalapril v odmerku 20 mg; tisti s telesno maso ≥ 80 kg pa so prejeli valsartan v odmerku 320 mg ali enalapril v odmerku 40 mg. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka je bilo pri bolnikih, ki so prejeli valsartan (za 15 mmHg) primerljivo s tistimi pri bolnikih, ki so prejeli enalapril (za 14 mmHg) (vrednost p za ne-inferiornost $< 0,0001$). S tem so se ujeli tudi rezultati meritev diastoličnega tlaka, ki ga je valsartan znižal za 9,1 mmHg, enalapril pa za 8,5 mmHg.

V tretji odprti klinični študiji, ki je vključevala 150 pediatričnih hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 in 17 let, so za študijo primerni bolniki (sistolični BP ≥ 95 . percentil za starost, spol in višino) 18 mesecev prejeli valsartan za ovrednotenje varnosti in prenašanja. Od 150 bolnikov, ki so sodelovali v tej študiji, se je 41 bolnikov sočasno zdravilo z antihipertenzivi. Začetni in vzdrževalni odmerek so določili glede na bolnikovo težo. Bolniki, ki so tehtali > 18 do < 35 kg, ≥ 35 do < 80 kg in ≥ 80 do < 160 kg, so prejeli 40 mg, 80 mg in 160 mg odmerke, po enem tednu pa so jim odmerke titrirali na 80 mg, 160 mg in 320 mg. Polovica vključenih bolnikov (50,0%, n = 75) je imela kronično ledvično bolezen, in sicer 29,3% (44) bolnikov, ki so imeli kronično ledvično bolezen stopnje 2 (GFR 60-89 ml / min / $1,73$ m²) ali stopnje 3 (GFR 30-59 ml / min / $1,73$ m²). Povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka je bilo pri vseh bolnikih 14,9 mmHg (izhodišče 133,5 mmHg), 18,4 mmHg pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (izhodiščna vrednost 131,9 mmHg) in 11,5 mmHg pri bolnikih brez kronične ledvične bolezni (izhodiščna vrednost 135,1 mmHg). Odstotek bolnikov, ki so dosegli celoten nadzor krvnega tlaka (sistolični in diastolični tlak < 95 . percentil), je bil nekoliko višji v skupini bolnikov s kronično ledvično boleznijo (79,5%) v primerjavi z bolniki brez kronične ledvične bolezni (72,2%).

Klinične izkušnje pri otrocih, mlajših od 6 let

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

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj se le približno 20 % odmerka pojavi v obliki metabolitov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje

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

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri nekaterih starejših so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen.

Okvarjeno delovanje ledvic

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso našli nikakršne povezave med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 10 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Trenutno ni izkušenj o varni uporabi pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker je valsartan v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se z dializo odstranil.

Jetrna okvara

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v nespremenjeni obliki. Biotransformacija valsartana ni obsežna. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitve izpostavljenosti (AUC). Vendar pa povezave med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z zdravilom Valsartan Lek pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4) niso izvedli.

Pediatrična populacija

V študiji s 26 pediatričnimi hipertenzivnimi bolniki (v starosti od 1 leta do 16 let), ki so prejeli en sam odmerek valsartana v obliki suspenzije (povprečno 0,9 do 2 mg/kg, pri čemer je bil 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 priporočljiva. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) pri potomstvu (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predpostavlja peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kilogramskega bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega

odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kilogramskega bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar resnejše, še zlasti v ledvicah, kjer so se spremembe razvile v nefropatijo, ki je vključevala zvišanje ravnih sečnine in kreatinina.

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

Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novorojenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po rojstvu) v odmerkih 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, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislekov glede varne uporabe zdravila pri otrocih, ki so starejši od 1 leta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

80 mg:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

160 mg:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni pomembna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Valsartan Lek 80 mg/160 mg filmsko obložene tablete:

PVC/PVDC pretisni omoti

PVC/PE/PVDC pretisni omoti

PA/AL/PVC pretisni omoti

Vsi pretisni omoti so na hrbtni strani zavarjeni s folijo iz alumija s plastjo termolaka (vinil/akril).

Velikosti pakiranj: eno pakiranje vsebuje 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01601/017-048, 097-160

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. 09. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.8.2023