

1.3.5 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. **IME ZDRAVILA**

Gervaton 80 mg filmsko obložene tablete

2. **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena tableta vsebuje 80 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. **FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta

Rožnata, okrogla, konveksna tableta z razdelilno zarezo in oznako »V9SN« na eni strani ter oznako »80« na drugi strani.

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

4. **KLINIČNI PODATKI**

4.1 **Terapevtske indikacije**

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Nedavni miokardni infarkt

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

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 **Odmerjanje in način uporabe**

Odmerjanje

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek valsartana je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvečati na 160 mg in na največ 320 mg.

valsartan je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih je mogoče zdravljenje začeti že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba v naslednjih nekaj tednih valsartan titrirati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40-miligramske deljive tablete.

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Večinoma se priporoča, 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, acetilsalicilno kislino, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, statini in diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek valsartana je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati v vsaj dvotedenskim 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 je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Način uporabe

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

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Okvara delovanja ledvic

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

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg. Valsartan je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba valsartana pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Sočasna uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin itd.), ni priporočljiva. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

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

Stenoza ledvične arterije

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

Kratkotrajna uporaba valsartana pri dvanajstih bolnikih z renovaskularno hipertenzijo zaradi enostranske stenoze ledvične arterije 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, povečajo koncentracije dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z Valsartanom priporočljivo spremljati delovanje ledvic.

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).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z očistkom 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 5.2).

Okvara jeter

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

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti receptorja 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 receptorja angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorja angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Nedavni miokardni infarkt

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

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

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

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočljiva.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

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

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic 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 odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, ni mogoče izključiti, da je uporaba valsartana lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija ta kombinacija ni priporočljiva. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočljivo skrbno spremljati koncentracije litija v serumu.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija

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

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

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

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil vodi do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je začetku zdravljenja priporočljivo spremljati ledvično funkcijo in zagotoviti zadosten vnos tekočin.

Druga zdravila

V študijah medsebojnega delovanja valsartana in drugih zdravil niso ugotovili nobenih klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katerikoli od naslednjih snovi: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

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

Dojenje

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

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 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 (> 1/10); pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni (> 1/1.000 do < 1/100); redki (> 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah 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 "ni znano".

Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Ni znano	znižana koncentracija hemoglobina, znižana koncentracija hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	

Ni znano	Preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
Ni znano	zvišana koncentracija kalija v serumu
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vrtočlavica
Žilne bolezni	
Ni znano	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	bolečina v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Ni znano	zvišane vrednosti jetrnih testov vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
Ni znano	angioedem, izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Ni znano	mialgija
Bolezni sečil	
Ni znano	odpoved ali okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	utrujenost

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

Po miokardnem infarktu in/ali pri srčnem popuščanju

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Ni znano	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Ni znano	Preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni	hiperkaliemija
Ni znano	zvišana koncentracija kalija v serumu
Bolezni živčevja	
Pogosti	omotičnost, posturalna omotičnost
Občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vrtočlavica
Srčne bolezni	
Občasni	srčno popuščanje
Žilne bolezni	
Pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Ni znano	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	kašelj
Bolezni prebavil	

Občasni	navzea, diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Ni znano	zvišane vrednosti jetrnih testov vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	angioedem
Ni znano	izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Ni znano	mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved in okvara ledvic
Občasni	akutna ledvična odpoved, zvišana raven kreatinina v serumu
Ni znano	zvišanje koncentracije dušika sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	astenija, utrujenost

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 poleči na hrbet in ustrezno popraviti prostornino 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 nezavrtre receptorje podvrste AT2, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT1. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT1 in ima veliko (za približno 20.000-krat) večjo afiniteto za receptorje AT1 kot za receptorje AT2. Ni znano, da bi se valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razkrajja bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinin ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem

preskušanju pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Hipertenzija

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

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

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

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

V študiji zmanjševanja proteinurije z valsartanom (Diovan Reduction of Proteinuria – DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (povprečje 102 µg/min; razpon 20–700 µg/min) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da s 160–320 mg valsartana dosežemo 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). Po nastopu simptomov miokardnega infarkta so bili bolniki v roku 12 ur do 10 dni randomizirani v skupino z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni opazovani dogodek je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi s samostojno uporabo 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, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca

z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen opazovani dogodek).

Varnostne lastnosti valsartana so se ujemale s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. Glede delovanja ledvic so opazili podvojitev koncentracije kreatinina v serumu pri 4,2 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 4,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Do prekinitve zdravljenja zaradi različnih vrst ledvične disfunkcije je prišlo pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili z valsartanom, pri 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo valsartana in kaptoprila, in pri 0,8 % bolnikov, ki so se zdravili s kaptoprilom. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vključevati oceno ledvične funkcije.

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

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna klinična študija valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razredov II (62 %), III (36 %) in IV (2 %) po razvrstitvi NYHA, ki so prejeli običajno terapijo in so imeli iztisni delež levega prekata (LVEF) < 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 cilja opazovanja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in opazovani dogodek, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja (čas do prvega bolezenskega dogodka), ki je bil opredeljen kot smrt, nenadna smrt z oživljanjem, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali dajanje intravenskih inotropnih zdravil ali vazodilatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrlijivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4 %). Primarna korist je bila 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, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in valsartana, so opazali 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 antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = \text{NS}$) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5 %). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8 % do 28 %) v primerjavi s placebom (31,0 % v primerjavi s 36,3 %).

V celotni populaciji študije Val-HeFT se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje glede razvrstitve po NYHA in glede znakov ter simptomov 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.

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biološka transformacija

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče prestreči v obliki metabolitov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidrosimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit 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 prek 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 faktor akumulacije je približno 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni uporabi je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem starost ne vpliva na navidezni očistek.

Posebne skupine bolnikovStarejši bolniki

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

Okvarjeno delovanje ledvic

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso našli nikakršne korelacije med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (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 pa je valsartan v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se odstranil z dializo.

Okvara jeter

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Valsartan ni izpostavljen nobeni očitni biološki transformaciji. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi preizkušanci opazili dvakratno izpostavitve (AUC) . Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjojetrne disfunkcije niso opazili. Študij z zdravilom Diovan pri bolnikih z hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.4) niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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/m^2 (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kilogramskega bolnika).

V predkliničnih študijah varnosti so veliki 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 koncentracija sečnine v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 in 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat oz. 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m^2 (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob
hidroksiipropilceluloza (E463)
krospovidon (E1202)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/aluminija s po 7 ali 10 tabletami.

Velikost pakiranja: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1527/11 (80 mg – 14 tablet)

5363-I-1528/11 (80 mg – 28 tablet)

5363-I-1529/11 (80 mg – 56 tablet)

5363-I-1530/11 (80 mg – 98 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

25.08.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.01.2011