

1. IME ZDRAVILA

Valsartan Arrow 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.

Pomožne snovi

Vsebuje sončno rumeno (E110) 0,0112 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Valsartan Arrow 80 mg filmsko obložene tablete so roza obložene tablete okrogle, konveksne oblike z oznako 'VS' in '80' na eni strani ter 'S' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih in 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 poslabšanje delovanja levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu (12 ur – 10 dni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih 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 zdravila Valsartan Arrow 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 povečati na 160 mg in na največ 320 mg. Zdravilo Valsartan Arrow je mogoče uporabljati z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, bo pri teh bolnikih še bolj znižalo 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 odmerke valsartana

postopno povečati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Začetni odmerek vzame bolnik v obliki 40 mg deljive tablete.

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 poslabšanje delovanja ledvic, 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 antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, s statini in z diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek zdravila Valsartan Arrow je 40 mg dvakrat na dan. Povečanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati v najmanj dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenih diuretikov. Največji dnevni odmerek, 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 delovanja ledvic.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

Hipertenzija pri pediatričnih bolnikih

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 18 let

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

Odmerkov, ki presegajo navedene v preglednici, niso proučevali in jih zato ni priporočeno uporabljati.

Telesna masa	največji odmerek, ki so ga proučevali v kliničnih preskušanjih
≥ 18 kg do < 35 kg	80 mg

≥ 35 kg do < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg do ≤ 160 kg	320 mg

Otroci, stari manj kot 6 let

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

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

Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, uporabe valsartana niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

Kot pri odraslih je valsartan kontraindiciran pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z uporabo valsartana pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

Srčno popuščanje in nedavni miokardni infarkt pri pediatričnih bolnikih

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

Način uporabe

Zdravilo Valsartan Arrow se lahko jemlje neodvisno od obrokov, treba pa ga je zaužiti z vodo.

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 kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Moteno delovanje ledvic

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 valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

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

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

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

Stenoza ledvične arterije

Varnosti uporabe zdravila Valsartan Arrow 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 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 sistem renin-angiotenzin, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočeno spremljanje delovanja ledvic.

Presaditev ledvic

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

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Valsartan Arrow, saj njihov sistem renin-angiotenzin 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

Zdravljenje 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

Zdravljenje s kombinacijo kaptoprila in valsartana ni pokazalo dodatnih kliničnih koristi, povečalo pa se je tveganje za neželene učinke v primerjavi z zdravljenjem z uporabo posameznih zdravil (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato uporaba kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočena.

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

Uporaba zdravila Valsartan Arrow 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 kombinacije zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in zdravila valsartana ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočena.

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

Uporaba zdravila Valsartan Arrow 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 sistem renin-angiotenzin, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali z napredujočo 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 zdravila Valsartan Arrow lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Pediatrična populacija

Moteno delovanje ledvic

Uporabe valsartana pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min in pri pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso proučevali, zato pri teh bolnikih ni priporočena. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Med zdravljenjem z valsartanom je treba natančno spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. To je zlasti pomembno, če ima bolnik, ki prejema valsartan, še druge težave, ki lahko ovirajo delovanje ledvic (če ima povišano telesno temperaturo ali je dehidriran).

Moteno delovanje jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Valsartan Arrow kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z uporabo valsartana pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je omejen. Pri teh bolnikih odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

Zdravilo **Valsartan Arrow 80 mg filmsko obložene tablete** vsebuje barvilo, poznano kot sončno rumeno (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij

Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj o sočasni uporabi valsartana in litija ta kombinacija ni priporočena. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

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

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

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

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

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 poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in poveča koncentracije kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena spremljanje delovanja ledvic in zadosten vnos tekočin.

Drugo

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja z valsartanom ali katero koli 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 poveča koncentracijo kalija v serumu. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočljiv 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 zdravila Valsartan Arrow 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.

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 največji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželene 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 sorodna 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 v obdobju trženja zdravila in laboratorijskih izvidov, so po organskih sistemih naštetih v nadaljevanju.

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 posameznimi poročili.

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

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

- **Hipertenzija**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo

Presnovne in prehranske motnje

Neznana povečana koncentracija kalija v serumu

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni vrtoglavica

Žilne bolezni

Neznana vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni kašelj

Bolezni prebavil

Občasni bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana povečane vrednosti jetrnih testov vključno s povečano koncentracijo bilirubina v serumu

Bolezni kože in podkožja

Neznana angioedem, izpuščaj, srbenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana mialgija

Bolezni sečil

Neznana odpoved ali okvara ledvic, povečana 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 s 561 pediatričnimi bolniki, starimi od 6 do 18 let. Razen posameznih prebavnih motenj (kot so bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) in omotica, med varnostnim profilom pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 18 let, in že opisanimi varnostnim profilom pri odraslih, niso ugotovili bistvenih razlik glede vrste, pogostosti ali izraženosti neželenih učinkov.

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

V dvojno slepi randomizirani študiji z 90 otroki, 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 povečane vrednosti aminotransferaz v jetrih. Do tega je prišlo v populaciji, ki je sočasno imela 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 povečane vrednosti aminotransferaz v jetrih ali do smrti.

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, ki so imeli obstoječo kronično bolezen ledvic, so pogosteje opazili hiperkaliemijo.

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

- **Stanje po miokardnem infarktu in/ali srčno popuščanje (proučevano samo pri odraslih bolnikih)**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana trombotična pomanjkljivost

Bolezni imunskega sistema

Neznana preobčutljivost vključno s serumsko boleznijo

Presnovne in prehranske motnje

Občasni hiperkaliemija

Neznana povečana koncentracija kalija v serumu

Neznana hiponatriemija

Bolezni živčevja

Pogosti omotica, ortostatska omotica

Občasni sinkopa, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni vrtoglavica

Srčne bolezni

Občasni srčno popuščanje

Žilne bolezni

Pogosti hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Neznana vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni kašelj

Bolezni prebavil

Občasni navzea, diareja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana povečane vrednosti testov delovanja jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasni angioedem

Neznana	izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana	mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved in okvara ledvic
občasni	akutna ledvična odpoved, povečana raven kreatinina v serumu
neznana	povečanje koncentracije dušika sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	astenija, utrujenost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje zdravila Valsartan Arrow lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v zmanjšano stopnjo zavesti, cirkulatorni 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 vznak 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 raven angiotenzina II v plazmi spodbudi nezasedene 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 valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za srčno-žilno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki spreminja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina 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 bistveno 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 (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 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 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, mednarodno, 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 sistoličnega poslabšanja delovanja 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, ki se je zdravila z valsartanom, s kaptoprilom ali s kombinacijo obeh. Zdravljenje je trajalo povprečno dve leti. Primarni cilj študije 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, ki se je zdravila z valsartanom (19,9 %), s kaptoprilom (19,5 %) in v skupini, ki se je zdravila s kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Kombinacija valsartana s kaptoprilom ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samo 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 srčno-žilne smrti in zmanjševanju srčno-žilne umrljivosti, hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitev miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen cilj študije).

Varnostni profil valsartana se je ujemal s kliničnim potekom pri bolnikih, ki so jih zdravili v okviru zdravljenja po miokardnem infarktu. 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 poslabšanja delovanja ledvic 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 delovanja ledvic.

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 srčno-žilni umrljivosti in obolevnosti. Ne glede na vrsto zdravljenja je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže, da so se znane koristi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v tej skupini bolnikov v tem preskušanju ohranile.

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, mednarodno klinično preskušanje pri bolnikih, ki so prejeli valsartan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo glede obolevnosti in umrljivosti pri 5.010 bolnikih s srčnim popuščanjem razreda NYHA II (62 %), III (36 %) in IV (2 %), ki so prejeli običajno terapijo 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 cilja študije: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in cilj študije, 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 vazodilatatorjev štiri ure ali več brez hospitalizacije.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = NS$) v skupini, ki je prejela valsartan (19,7 %) in v skupini, ki je prejela placebo (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 %). Opazili so rezultate v korist placeba (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebu v primerjavi s 25,4 % v skupini, ki je prejela valsartan) pri bolnikih, ki so prejeli trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in valsartana.

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 pri bolnikih, ki so prejeli valsartan statistično značilno manjša za 33 % v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (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 ($p = NS$) 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 z 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 od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku študije pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, povečal, 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 561 pediatričnimi bolniki v starosti od 6 do 18 let in s 165 pediatričnimi bolniki, starih od 1 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, starih od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso < 35 kg v obliki tablet prejeli 10, 40 ali 80 mg valsartana na dan (majhne, srednje ali velike odmerke), bolniki s telesno maso \geq 35 kg pa so v obliki tablet prejeli 20, 80 ali 160 mg valsartana na dan (majhne, srednje ali velike 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 (majhni, srednji in veliki) 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 velikimi in z velikim odmerki valsartana, je bila najmanjša vrednost sistoličnega krvnega tlaka nižja za 4 oziroma 7 mmHg od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli majhne odmerke valsartana, je bila najmanjša vrednost sistoličnega krvnega tlaka podobna vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V celoti je bilo od odmerka odvisno antihipertenzivno delovanje valsartana skladno po vseh demografskih podskupinah.

V drugi klinični študiji, v katero je bilo vključenih 300 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 18 let, so bolnike, ki so bili primerni za vključitev, randomizirali tako, da so 12 tednov prejeli tablete z bodisi valsartanom ali enalaprilom. Otroci s telesno maso med \geq 18 in < 35 kg so prejeli valsartan v odmerku 80 mg ali enalapril v odmerku 10 mg; tisti s telesno maso med \geq 35 kg in < 80 kg so prejeli valsartan v odmerku 160 mg ali enalapril v odmerku 20 mg; tisti s telesno maso \geq 80 kg pa so prejeli valsartan v odmerku 320 mg ali enalapril v odmerku 40 mg. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka je bilo pri bolnikih, ki so prejeli valsartan (za 15 mmHg) primerljivo s tistim pri bolnikih, ki so prejeli enalapril (za 14 mmHg) (vrednost p za ne-inferiornost <0,0001). S tem so se ujemale tudi rezultati meritev diastoličnega tlaka, ki ga je valsartan znižal za 9,1 mmHg, enalapril pa za 8,5 mmHg.

Klinične izkušnje pri otrocih, mlajših od 6 let

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralni uporabi samo valsartana doseže ta največjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah po zaužitju tablet in v 1–2 urah po zaužitju raztopine. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (izmerjeno z vrednostjo AUC) za približno 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za približno 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so zaužili hrano, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja vrednosti 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 približno 17 litrov, kar kaže, da porazdelitev valsartan v tkiva ni obsežna. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumin v serumu.

Biološka transformacija:

Valsartan se biološko ne transformira v velikem obsegu, saj je le približno 20 % odmerka mogoče prestreči v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksi presnovka (manj kot 10 % vrednosti AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje:

Valsartan kaže multiekspONENTNO kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem skozi žolčnik z blatom (približno 83 % odmerka) in skozi ledvice 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 6 ur.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi bila ta razlika klinično pomembna.

Okvarjeno delovanje ledvic

V skladu s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega očistka plazme, niso opazili nikakršne povezanosti med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati (očistek kreatinina > 10 ml/min). 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).

Valsartan je v velikem obsegu vezan na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Okvara jeter

Približno 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Valsartan se biološko ne transformira v velikem obsegu. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (vrednost AUC). Vendar pa povezave med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo poslabšanja delovanja jeter niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.4) niso izvedli.

Pediatrična populacija

V študiji s 26 pediatričnimi hipertenzivnimi bolniki (starimi 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 največji 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 formulacijo.

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 ljudi.

Pri podganah so odmerki, toksični za matere, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjšo pridobivanje telesne mase, upočasnitev razvoja (nepriprasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomcih. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko povečana koncentracija sečnine 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-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar hujše, še zlasti v ledvicah, kjer so se pojavile spremembe, podobne nefropatiji, ki so vključevale 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.

Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novorojenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po skotitvi) v odmerku samo 1 mg/kg/dan (kar je približno 10-35 % največjega 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, ko 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 skotitvi) ni mogoče izključiti. Pri ljudeh poteka funkcionalno dozorevanje ledvic še celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti možnosti, da bi bili navedeni pojavi lahko klinično pomembni pri otrocih, ki so mlajši od 1 leta, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislov 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
natrijev lavrilsulfat
povidon
silicizirana mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Obloga:

polivinilalkohol
makrogol
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)
sončno rumeno (E110)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakiranje v pretisne omote iz PVC/Aclar/aluminijaste folije.

Velikost pakiranja:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire
SG1 4SZ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1514/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17. 8. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 3. 2011