

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valsartan Pliva 40 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Pliva 80 mg filmsko obložene tablete
Valsartan Pliva 160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi

Ena 40-miligramska filmsko obložena tableta Valsartan Pliva vsebuje 21,11 mg laktoze monohidrata in 0,126 mg lecitina (vsebuje sojino olje).
Ena 80-miligramska filmsko obložena tableta Valsartan Pliva vsebuje 42,22 mg laktoze monohidrata in 0,252 mg lecitina (vsebuje sojino olje).
Ena 160-miligramska filmsko obložena tableta Valsartan Pliva vsebuje 84,44 mg laktoze monohidrata in 0,504 mg lecitina (vsebuje sojino olje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Valsartan Pliva 40 mg filmsko obložene tablete: rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete velikosti 9 x 4,5 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "V" na drugi.
Valsartan Pliva 80 mg filmsko obložene tablete: rožnate, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete premera 8 mm, z razdelilno zarezo na obeh straneh in oznako "V" na eni strani.
Valsartan Pliva 160 mg filmsko obložene tablete: rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete velikosti 15 x 6,5 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "V" na drugi.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedavni miokardni infarkt

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

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja v primerih, ko se ne smejo uporabiti zaviralci angiotenzin-konvertaze (ACE), ali kot dodatek k zdravljenju z zaviralci ACE v primerih, ko se ne smejo uporabiti zaviralci beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Nedavni miokardni infarkt

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

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja v primerih, ko se ne smejo uporabiti zaviralci angiotenzin-konvertaze (ACE), ali kot dodatek k zdravljenju z zaviralci ACE v primerih, ko se ne smejo uporabiti zaviralci beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih se lahko zdravljenje začne že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat dnevno odmerek valsartana v naslednjih nekaj tednih postopoma povečujemo na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat dnevno. Za začetni odmerek je na voljo 40-miligramska tableta z razdelilno zarezo. Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat dnevno. Na splošno se priporoča, da se odmerek 80 mg dvakrat dnevno doseže v dveh tednih po začetku zdravljenja, največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat dnevno pa v treh mesecih, glede na bolnikovo toleranco. Če se pojavi simptomatska hipotenzija ali ledvična disfunkcija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Valsartan lahko jemljejo bolniki po miokardnem infarktu, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, na primer trombolitiki, acetilsalicilno kislino, blokatorji receptorjev beta, statini in diuretiki.

Kombinacija z zaviralci ACE se ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ocena stanja bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vsebovati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsartan Pliva je 40 mg dvakrat dnevno. Povečevanje odmerka do 80 mg in 160 mg dvakrat dnevno je treba storiti v dvotedenskih intervalih, vse do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika. Največji dnevni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg, razdeljen na več odmerkov.

Valsartan se lahko uporablja sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja, vendar pa se kombinacija treh zdravil – zaviralcev ACE, zaviralcev beta in valsartana – ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vsebovati oceno ledvične funkcije.

Hipertenzija

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsartan Pliva je 80 mg enkrat dnevno. Znaten antihipertenzivni učinek se pojavi v dveh tednih, največji učinek pa nastopi v štirih tednih. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan, lahko odmerek povečamo na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Valsartan Pliva se lahko jemlje tudi sočasno z drugimi antihipertenzivnimi zdravili.

Dodatek diuretika, kot je hidroklorotiazid, dodatno zniža krvni tlak pri teh bolnikih.

Nedavni miokardni infarkt

Pri klinično stabilnih bolnikih se lahko zdravljenje začne že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat dnevno odmerek valsartana v naslednjih nekaj tednih postopoma povečujemo na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat dnevno. Za začetni odmerek je na voljo 40-miligramska tableta z razdelilno zarezo. Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat dnevno. Na

splošno se priporoča, da se odmerek 80 mg dvakrat dnevno doseže v dveh tednih po začetku zdravljenja, največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat dnevno pa v treh mesecih, glede na bolnikovo toleranco. Če se pojavi simptomatska hipotenzija ali ledvična disfunkcija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Valsartan lahko jemljejo bolniki po miokardnem infarktu, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, na primer trombolitiki, acetilsalicilno kislino, blokatorji receptorjev beta, statini in diuretiki. Kombinacija z zaviralci ACE se ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ocena stanja bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vsebovati oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Valsartan Pliva je 40 mg dvakrat dnevno. Povečevanje odmerka do 80 mg in 160 mg dvakrat dnevno je treba storiti v vsaj dvotedenskih intervalih, vse do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika. Največji dnevni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg, razdeljen na več odmerkov.

Valsartan se lahko uporablja sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja, vendar pa se sočasno zdravljenje z zaviralci ACE, zaviralci beta in valsartanom ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vsebovati oceno ledvične funkcije.

Način uporabe

Zdravilo Valsartan Pliva se lahko jemlje ne glede na hrano. Vzeti ga je treba z vodo.

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Starostniki

Odmerka pri starostnikih ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 mg/ml prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

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

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti se uporaba valsartana ne priporoča pri otrocih, mlajših od 18 let.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za valsartan, sojino olje, arašidovo olje ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- 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 povečajo koncentracijo kalija (heparin itn.) se ne priporoča. Potrebno je ustrezno spremljanje ravni kalija.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

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

Stenoza ledvične arterije

Varnost uporabe valsartana pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvičnih arterij ali stenozo ledvične arterije v primeru ene ledvice ni ugotovljena.

Kratkotrajno zdravljenje z valsartanom pri dvanajstih bolnikih z renovaskularno hipertenzijo zaradi enostranske stenoze ledvične arterije ni povzročilo pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, serumskega kreatinina ali koncentracije sečninskega dušika v krvi (BUN). Ker lahko druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, povečajo koncentracijo sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, se priporoča, da se med zdravljenjem z valsartanom spremlja ledvična funkcija.

Presaditev ledvice

Izkušnje glede varnosti uporabe valsartana pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico še niso na voljo.

Primarni hiperaldosteronizem

Valsartan se ne sme uporabljati pri bolnikih s primarnim hiperaldosteronizmom, saj njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiven.

Aortna stenoza in stenoza mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot velja tudi za druge vazodilatatorje, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z aortno in mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki imajo očistek kreatinina večji od 10 ml/min, prilagajanje odmerka ni potrebno. Izkušenj z varnostjo uporabe pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in bolnikih na dializi trenutno ni, zato je potrebna previdnost pri uporabi valsartana pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Ob uporabi valsartana pri bolnikih z blago do zmerno neholestatsko okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba 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

Povečane klinične koristi sočasne uporabe kaptoprila in valsartana niso bile potrjene, tveganje za pojav neželenih učinkov pa je bilo večje v primerjavi s samostojno uporabo obeh zdravil (glejte razdelka 4.2 in 5.1). Sočasna uporaba valsartana in zaviralca ACE se zato ne priporoča.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov, ki so imeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi neprekinjene simptomatske hipotenzije običajno ni treba prekiniti zdravljenja, če se valsartan odmerja po navodilih (glejte poglavje 4.2).

Popuščanje srca

Klinične koristi trojne kombinacije zaviralca ACE, blokatorja beta in valsartana pri bolnikih s popuščanjem srca niso bile potrjene (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, zato se ne priporoča.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s popuščanjem srca je potrebna previdnost. Pregled bolnikov, ki imajo popuščanje srca, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih s popuščanjem srca pogosto povzroči znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi neprekinjene simptomatske hipotenzije običajno ni treba prekiniti zdravljenja, če se valsartan odmerja po navodilih (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin (na primer bolnikih s hudim zastojnim srčnim popuščanjem), so zdravljenje z zaviralci ACE povezali z oligurijo in/ali napredujočo azotemijo ter v redkih primerih z akutno ledvično odpovedjo in/ali smrtjo. Valsartan je antagonist receptorjev za angiotenzin II, zato ni mogoče izključiti njegove povezave z okvaro delovanja ledvic.

Nedavni miokardni infarkt

Povečane klinične koristi sočasne uporabe kaptoprila in valsartana niso bile potrjene, tveganje za pojav neželenih učinkov pa je bilo večje v primerjavi s samostojno uporabo obeh zdravil (glejte razdelka 4.2 in 5.1). Sočasna uporaba valsartana in zaviralca ACE se zato ne priporoča.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov, ki so imeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih po miokardnem infarktu pogosto povzroči znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi neprekinjene simptomatske hipotenzije običajno ni treba prekiniti zdravljenja, če se valsartan odmerja po navodilih (glejte poglavje 4.2).

Popuščanje srca

Klinične koristi trojne kombinacije zaviralca ACE, blokatorja beta in valsartana pri bolnikih s popuščanjem srca niso bile potrjene (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, zato se ne priporoča.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s popuščanjem srca je potrebna previdnost. Pregled bolnikov, ki imajo popuščanje srca, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Uporaba valsartana pri bolnikih s popuščanjem srca pogosto povzroči znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi neprekinjene simptomatske hipotenzije običajno ni treba prekiniti zdravljenja, če se valsartan odmerja po navodilih (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin (na primer bolnikih s hudim zastojnim srčnim popuščanjem), so zdravljenje z zaviralci ACE povezali z oligurijo in/ali napredujočo azotemijo ter v redkih primerih z akutno ledvično odpovedjo in/ali smrtjo. Valsartan je antagonist receptorjev za angiotenzin II, zato ni mogoče izključiti njegove povezave z okvaro delovanja ledvic.

Netoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, okvarjena absorpcija glukoze ali galaktoze

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali okvarjeno absorpcijo glukoze ali galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Lecitin

Če je bolnik preobčutljiv za arašide ali sojo, ne sme uporabljati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba se ne priporoča

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in toksičnih učinkih. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija se ta kombinacija ne priporoča. Če je potrebna, se priporoča skrbno preverjanje ravni litija v serumu.

Dodatki kalija, diuretiki, ki zadržujejo kalij, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali druga zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Če je zdravilo, ki povečuje ravni kalija, potrebno v kombinaciji z valsartanom, je potrebno merjenje koncentracije kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

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

Če se antagonisti receptorjev angiotenzina II uporabijo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, bo antihipertenzivni učinek morda šibkejši. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID vodi v povečano tveganje za poslabšanje ledvične funkcije in povišane serumske ravni kalija. Zato se priporočata ocena ledvične funkcije ob začetku zdravljenja in ustrezna hidracija bolnika.

Drugo

V študijah interakcij med valsartanom in naslednjimi zdravili niso odkrili nobenih klinično pomembnih interakcij: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (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 glede teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso dokončni, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba 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. Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pri ljudeh lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic,

oligohidramnij, zapoznala zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3 »Predklinični podatki o varnosti«). V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi valsartana med dojenjem ni, zato se uporaba zdravila Valsartan Pliva ne priporoča. Med dojenjem se priporočajo alternativne metode zdravljenja z boljšim varnostnim profilom, še zlasti pri dojenju novorojenčkov in nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje niso izvedli. Pri vožnji in upravljanju strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V nadzorovanih kliničnih študijah pri bolnikih s hipertenzijo je bila pogostost vseh neželenih učinkov pri valsartanu primerljiva s tisto pri placebo in je ustrezala farmakološkim lastnostim valsartana. Kaže, da pojavnost neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom ali trajanjem zdravljenja ter ni imela nobene povezave s spolom, starostjo ali raso.

V nadaljevanju so naštetih neželeni učinki iz kliničnih študij, postmarketinških poročil in laboratorijskih izsledkov; razvrščeni so po organskih sistemih.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti, najprej najpogostejši, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri. V vsaki skupini, razvrščeni po pogostosti, so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Za vsa postmarketinška poročila o neželenih učinkih in laboratorijske izsledke ni mogoče določiti pogostosti, zato so razvrščeni pod »neznana«.

• Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Neznana	znižanje ravni hemoglobina, znižanje ravni hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Neznana	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
Neznana	povišane ravni kalija v serumu
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vrtočlavica
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 serumskim bilirubinom
Bolezni kože in podkožja	
Neznana	angionevrotični edem, izpuščaji, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana	mialgija
Bolezni sečil	
Neznana	odpoved in okvara ledvic, povišane ravni serumskega kreatinina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	utrujenost

Varnostni profil v nadzorovanih kliničnih študijah pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem se razlikuje od celotnega varnostnega profila pri hipertenzivnih bolnikih. To je morda povezano z osnovno boleznijo. Neželjeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem, so naštetih spodaj:

- **Bolniki po miokardnem infarktu in/ali s srčnim popuščanjem**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Neznana	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Neznana	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni	hiperkaliemija
Neznana	povišane serumske ravni kalija
Bolezni živčevja	
Pogosti	omotica, posturalna omotica
Občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	
Občasni	popuščanje srca
Žilne bolezni	
Pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Neznana	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	navzeja, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Neznana	povečane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	angionevrotični edem
Neznana	izpuščaji, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana	mialgija
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved in okvara ledvic
Občasni	akutna odpoved ledvic, povišane ravni serumskega kreatinina

Neznana	povišane ravni sečninskega dušika v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	astenija, utrujenost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje zdravila Valsartan Pliva lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, kolaps krvnega obtoka in/ali šok.

Zdravljenje

Zdravljenje se določi na podlagi časa zaužitja ter vrste in resnosti simptomov, zlasti pa je pomembna stabilizacija krvnega obtoka.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti v ležeč položaj in mu popraviti volumen krvi. Valsartana najverjetneje ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila; oznaka ATC: C09CA03.

Valsartan je peroralno aktiven in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na podvrsto receptorjev AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Povečana plazemska koncentracija angiotenzina II, ki je rezultat valsartanove blokade receptorjev AT₁, lahko stimulira neblokiranje receptorje AT₂, ki, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan ne kaže nikakršnega delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁. Njegova afiniteta za receptorje AT₁ je veliko večja (približno 20.000-krat) kot za receptorje AT₂. Valsartan se ne veže oziroma ne blokira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za kardiovaskularno regulacijo. Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker ne vplivajo na ACE, bradikinin ali snov P, antagonisti angiotenzina II najverjetneje niso povezani s kašljem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila incidenca suhega kašlja pri bolnikih, ki so se zdravili z valsartanom, značilno ($p < 0,05$) manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %). V kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med terapijo z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, in 19 % tistih, ki so prejemale tiazidni diuretik, v primerjavi z 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial INfarcTion trial) je bila randomizirana, nadzorovana, mednarodna, dvojno slepa študija pri 14.703 bolnikih po akutnem miokardnem infarktu in z znaki in simptomi ali radiološko potrjenim zastoječnim popuščanjem srca in/ali znaki sistolične disfunkcije levega prekata (iztisni delež ≤ 40 % pri radionukleotidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni prekatni angiografiji). Bolniki so bili 12 ur do 10 dni po nastopu simptomov miokardnega infarkta naključno razvrščeni v tri skupine: valsartan, kaptopril in kombinacija. Povprečno trajanje zdravljenja je bilo dve leti. Primarni cilj raziskave je bil čas do smrti 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 skupinah preiskovancev, ki so se zdravili z valsartanom (19,9 %), kaptoprilom (19,5 %) ali kombinacijo valsartana in kaptoprila

(19,3 %). Kombiniranje valsartana s kaptoprilom ni prineslo dodatnih koristi v primerjavi s samim kaptoprilom.

Pri umrljivosti iz vseh vzrokov ni bilo nobene razlike med valsartanom in kaptoprilom na podlagi starosti, spola, rase, predhodnega zdravljenja miokardnega infarkta ali osnovne bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjšanju kardiovaskularne umrljivosti, stopnje hospitalizacije zaradi popuščanja srca, ponovnega miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešno reanimacijo in možganske kapi brez smrtnega izida (sekundarni sestavljeni cilj).

Varnostni profil valsartana se je ujema s kliničnim stanjem bolnikov po miokardnem infarktu. Opazili so podvojitve vrednosti serumskega kreatinina pri 4,2 % bolnikov, ki so prejeli valsartan, 4,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan + kaptopril, in pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli kaptopril. Zdravljenje so morali zaradi okvare ledvic iz različnih vzrokov prekiniti pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli valsartan, 1,3 % bolnikov, ki so prejeli valsartan + kaptopril, in pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli kaptopril. Pregled bolnikov, ki so imeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic.

Med sočasno uporabo beta blokatorjev z valsartanom + kaptoprilom, samim valsartanom in samim kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov, smrtnosti zaradi kardiovaskularnih bolezni ali obolevnosti. Ne glede na to, katero raziskovano zdravilo so prejeli bolniki, je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže na to, da se je tudi v tem preskušanju pri tej skupini bolnikov ohranil že znani koristen učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Popuščanje srca

Val-HeFT je bilo randomizirano, nadzorovano, mednarodno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede umrljivosti in obolevnosti pri 5010 bolnikih s popuščanjem srca razredov II (62 %), III (36 %) in IV (2 %) po razvrstitvi NYHA, ki so dobivali običajno zdravljenje in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (LVIDD) > 2,9 cm/m². Izhodiščno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in blokatorje beta (36 %). Povprečno trajanje spremljanja je bilo skoraj dve leti. Povprečni dnevni odmerek valsartana v preskušanju Val-HeFT je bil 254 mg. Preskušanje je imelo dva primarna cilja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) ter sestavljeni cilj smrtnosti in obolevnosti zaradi popuščanja srca (čas do prvega bolezenskega dogodka), opredeljen kot smrt, nenadna smrt z reanimacijo, sprejem v bolnišnico zaradi popuščanja srca ali intravensko dajanje inotropnih ali vazodilatacijskih zdravil štiri ure ali dlje brez sprejema v bolnišnico.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila v skupinah z valsartanom (19,7 %) in placebom (19,4 %) podobna (p = NS). Primarna korist je bilo 27,5-odstotno (95-odstotni IZ: 17 do 37 %) zmanjšanje tveganja glede časa do prvega sprejema v bolnišnico zaradi popuščanja srca (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). V primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni s trojno kombinacijo zaviralca ACE, blokatorja beta in valsartana, so opazili zmanjšanje tveganja v skupini s placebom (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebu in 25,4 % pri valsartanu).

Korist zaradi zmanjšane obolevnosti je bila največja v skupini, ki ni prejela zaviralca ACE (n = 366). V tej skupini je valsartan pomembno zmanjšal umrljivost zaradi vseh vzrokov v primerjavi s placebom, in sicer za 33 % (95-odstotni IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % pri valsartanu v primerjavi s 27,1 % pri placebu), sestavljeno tveganje za umrljivost in obolevnost pa za 44 % (24,9 % pri valsartanu v primerjavi z 42,5 % pri placebu). Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez zaviralca beta, je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov podobna (p = NS) pri valsartanu (21,8 %) in placebu (22,5 %). Valsartan je v primerjavi s placebom (31,0 % proti 36,3 %) pomembno zmanjšal združeno tveganje za umrljivost in obolevnost za 18,3 % (95-odstotni IZ: 8 % do 28 %).

V preskušanju Val-HeFT so bolniki, zdravljeni z valsartanom, pokazali značilno izboljšanje glede razvrstitve v razrede po NYHA ter glede znakov in simptomov popuščanja srca, med drugim dispneje, utrujenosti, edemov in hropcev, v primerjavi s placebom. Bolniki, zdravljeni z valsartanom, so imeli ob zaključku raziskave boljšo kakovost življenja glede na izhodišče v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s popuščanjem srca (Minnesota Living with Heart Failure

Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku preskušanja pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pomembno povečal, LVIDD pa pomembno zmanjšal glede na izhodišče v primerjavi s placebom.

Hipertenzija

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

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največje znižanje krvnega tlaka pa je doseženo v 4 do 6 urah.

Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju je antihipertenzivni učinek opazen po 2 tednih, največji učinek pa se doseže v 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. S kombinacijo s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Nenadna odtegnitev valsartana ni bila povezana s povratno hipertenzijo ali drugimi neželenimi kliničnimi učinki.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo je valsartan zmanjšal izločanje albumina z urinom. Študija MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) je primerjala zmanjšanje izločanja albumina z urinom (UAE) z valsartanom (80-160 mg enkrat dnevno) ali amlodipinom (5-10 mg enkrat dnevno) pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (srednja starost 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (valsartan 58 µg/min; amlodipin 55,4 µg/min), normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjeno ledvično funkcijo (serumski kreatinin < 120 µmol/l). Po 24 tednih je bil UAE nižji ($p < 0,001$) za 42 % (-24,2 µg/min; 95-odstotni IZ: -40,4 do -19,1) pri valsartanu in približno 3 % (1,7 µg/min; 95-odstotni IZ: -5,6 do 14,9) pri amlodipinu, kljub podobnemu znižanju krvnega tlaka pri obeh skupinah bolnikov.

V študiji The valsartan Reduction of Proteinuria (DROP) so preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjševanju UAE pri 391 hipertenzivnih bolnikih (KT = 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2, albuminurijo (srednja vrednost = 102 µg/min; 20-700 µg/min) in ohranjeno ledvično funkcijo (srednja vrednost serumskega kreatinina = 80 µmol/l). Bolniki so bili naključno razvrščeni za prejemanje enega od 3 odmerkov valsartana (160, 320 in 640 mg enkrat dnevno) 30 tednov. Namen študije je bil določitev optimalnega odmerka valsartana za zmanjšanje UAE pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih se je UAE statistično pomembno zmanjšalo za 36 % glede na izhodiščne vrednosti pri odmerku 160 mg (95-odstotni IZ: 22 do 47 %) in za 44 % pri odmerku 320 mg (95-odstotni IZ: 31 do 54 %). Zaključek je bil, da odmerki valsartana med 160 in 320 mg dosežejo klinično pomembno zmanjšanje UAE pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Nedavni miokardni infarkt

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) je bila randomizirana, nadzorovana, mednarodna, dvojno slepa študija pri 14.703 bolnikih po akutnem miokardnem infarktu in z znaki in simptomi ali radiološko potrjenim zastoječnim popuščanjem srca in/ali znaki sistolične disfunkcije levega prekata (iztisni delež ≤ 40 % pri radionukleotidni ventrikulografiji ali ≤ 35 % pri ehokardiografiji ali kontrastni prekatni angiografiji). Bolniki so bili 12 ur do 10 dni po nastopu simptomov miokardnega infarkta naključno razvrščeni v tri skupine: valsartan, kaptopril in kombinacija. Povprečno trajanje zdravljenja je bilo dve leti. Primarni cilj študije je bil čas do smrti 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 skupinah, ki so se zdravile z valsartanom (19,9 %), kaptoprilom (19,5 %) ali kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %).

Kombiniranje valsartana s kaptoprilom ni prineslo dodatnih koristi v primerjavi s samim kaptoprilom.

Pri umrljivosti iz vseh vzrokov ni bilo nobene razlike med valsartanom in kaptoprilom na podlagi starosti, spola, rase, izhodiščnega zdravljenja ali osnovne bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljševanju časa do kardiovaskularne smrti in zmanjševanju kardiovaskularne umrljivosti, stopnje hospitalizacije zaradi popuščanja srca, ponovnega miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešno reanimacijo in možganske kapi brez smrtnega izida (sekundarni sestavljeni cilj).

Varnostni profil valsartana se je ujema s kliničnim stanjem bolnikov po miokardnem infarktu.

Opazili so podvojitve vrednosti serumskega kreatinina pri 4,2 % bolnikov, ki so prejeli valsartan, 4,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan + kaptopril, in pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli

kaptopril. Zdravljenje so morali zaradi okvare ledvic iz različnih vzrokov prekiniti pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli valsartan, 1,3 % bolnikov, ki so prejeli valsartan + kaptopril, in pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli kaptopril. Pregled bolnikov, ki so imeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno delovanja ledvic.

Med sočasno uporabo blokatorjev beta z valsartanom + kaptoprilom, samim valsartanom in samim kaptoprilom ni bilo razlik v umrljivosti iz vseh vzrokov, smrtnosti zaradi kardiovaskularnih bolezni ali obolevnosti. Ne glede na to, katero raziskovano zdravilo so prejeli bolniki, je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže na to, da se je tudi v tem preskušanju pri tej skupini bolnikov ohranil že znani koristen učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Popuščanje srca

Val-HeFT je bilo randomizirano, nadzorovano, mednarodno klinično preskušanje valsartana v primerjavi s placebom glede umrljivosti in obolevnosti pri 5010 bolnikih s popuščanjem srca razredov II (62 %), III (36 %) in IV (2 %) po razvrstitvi NYHA, ki so dobivali običajno zdravljenje in so imeli iztisni delež levega prekata < 40 % in notranji diastolični premer levega prekata (LVIDD) > 2,9 cm/m². Izhodiščno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in blokatorje beta (36 %). Povprečno trajanje spremljanja je bilo skoraj dve leti. Povprečni dnevni odmerek valsartana v preskušanju Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna cilja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) ter sestavljena smrtnost in obolevnost zaradi popuščanja srca (čas do prvega bolezenskega dogodka), opredeljena kot smrt, nenadna smrt z reanimacijo, sprejem v bolnišnico zaradi popuščanja srca ali intravensko dajanje inotropnih ali vazodilatacijskih zdravil štiri ure ali dlje brez sprejema v bolnišnico.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila v skupinah z valsartanom (19,7 %) in placebom (19,4 %) podobna (p = NS). Primarna korist je bilo 27,5-odstotno (95-odstotni IZ: 17 do 37 %) zmanjšanje tveganja glede časa do prvega sprejema v bolnišnico zaradi popuščanja srca (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). V primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni s trojno kombinacijo zaviralca ACE, blokatorja beta in valsartana, so opazili zmanjšanje tveganja v skupini s placebom (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebo in 25,4 % pri valsartanu).

Korist zaradi zmanjšane obolevnosti je bila največja v skupini, ki ni prejela zaviralca ACE (n = 366). V tej skupini je valsartan pomembno zmanjšal umrljivost zaradi vseh vzrokov v primerjavi s placebom, in sicer za 33 % (95-odstotni IZ: -6 % do 58 %) (17,3 % valsartan proti 27,1 % placebo), ter združeno tveganje za umrljivost in obolevnost za 44 % (24,9 % valsartan proti 42,5 % placebo).

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE brez zaviralca beta, je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov podobna (p = NS) pri valsartanu (21,8 %) in placebo (22,5 %). Valsartan je v primerjavi s placebom (31,0 % proti 36,3 %) pomembno zmanjšal združeno tveganje za umrljivost in obolevnost za 18,3 % (95-odstotni IZ: 8 % do 28 %).

V preskušanju Val-HeFT so bolniki, zdravljeni z valsartanom, pokazali značilno izboljšanje glede razvrstitve v razrede po NYHA ter glede znakov in simptomov popuščanja srca, med drugim dispneje, utrujenosti, edemov in hropcev, v primerjavi s placebom. Bolniki, zdravljeni z valsartanom, so imeli ob zaključku preskušanja boljšo kakovost življenja glede na izhodišče v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, kot je pokazala sprememba rezultata Minnesotske lestvice kakovosti življenja za bolnike s popuščanjem srca (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Iztisni delež se je ob zaključku preskušanja pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pomembno povečal, LVIDD pa pomembno zmanjšal glede na izhodišče v primerjavi s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji samega valsartana, so največje plazemske koncentracije dosežene v 2-4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjena kot AUC) za približno 40 % in najvišjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) za približno 50 %, čeprav so plazemske koncentracije valsartana 8 ur po aplikaciji na tešče ali po obroku podobne. Omenjeno zmanjšanje vrednosti AUC ni povezano s klinično pomembnim zmanjšanjem terapevtskega učinka, zato se lahko valsartan aplicira s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji je približno 17 litrov, kar kaže, da porazdelitev valsartana v tkiva ni obsežna. Obsežno se veže na serumske proteine (94-97 %), največ na albumin.

Biološka transformacija

Biološka transformacija valsartana ni obsežna. Samo 20 % odmerka se izloči v obliki presnovkov. V plazmi so odkrili majhne koncentracije hidroksi presnovka (manj kot 10 % valsartanove vrednosti AUC). Ta presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan ima multieksponencialno kinetiko izločanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Primarno se izloča z žolčem v blato (približno 83 % odmerka) in skozi ledvice z urinom (približno 13 % odmerka), predvsem v obliki nespremenjene učinkovine. Plazemski očistek valsartana po intravenski aplikaciji je približno 2 l/h, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/h (približno 30 % celokupnega očistka). Razpolovni čas valsartana je 6 ur.

Pri bolnikih s popuščanjem srca

Pri bolnikih s popuščanjem srca sta povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{\max} valsartana so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat dnevno) skoraj sorazmerne z večanjem odmerka. Povprečni faktor kopičenja je okoli 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s popuščanjem srca starost ne vpliva na navidezni očistek.

Pri bolnikih s popuščanjem srca

Pri bolnikih s popuščanjem srca sta povprečni čas do najvišje koncentracije in razpolovni čas izločanja podobna kot pri zdravih prostovoljcih. Vrednosti AUC in C_{\max} valsartana so v mejah kliničnega odmerjanja (40 do 160 mg dvakrat dnevno) skoraj sorazmerne z večanjem odmerka. Povprečni faktor kopičenja je okoli 1,7. Navidezni očistek valsartana po peroralni aplikaciji je približno 4,5 l/h. Pri bolnikih s popuščanjem srca 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 to ni imelo kliničnega pomena.

Okvarjeno delovanje ledvic

Skladno s pričakovanji za spojino, katere ledvični očistek predstavlja samo 30 % celotnega plazemskega očistka, niso našli nikakršne korelacije med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvaro ledvic (kreatininski očistek > 10 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Izkušenj z varnostjo uporabe pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in bolnikih na dializi trenutno ni, zato je potrebna previdnost pri uporabi valsartana pri teh bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker se valsartan obsežno veže na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se z dializo odstranil.

Okvarjeno delovanje jeter

Približno 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, večinoma v nespremenjeni obliki. Biološka transformacija valsartana ni obsežna. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so v primerjavi z zdravimi prostovoljci opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC) valsartanu. Povezave med opaženimi plazemskimi koncentracijami valsartana in stopnjo okvare jeter niso opazili. Zdravila Valsartan Pliva niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki, pridobljeni z običajnimi raziskavami farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Pri podganah so odmerki, toksični za samice (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in dojenja zmanjšali preživetje, zmanjšali telesno maso in upočasnili razvoj (dvig uhljev in odprtje ušesnega kanala) mladičev (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki pri poganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi, izračunanih na podlagi mg/m^2 (izračun predpostavlja peroralni odmerek 320 mg/dan in bolnika s telesno maso 60 kg).

V nekliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina in hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (rahlo zvišanje koncentracije sečnine v plazmi, hiperplazija in bazofilija v tubulih pri samcih). Ti odmerki pri poganah (200 in 600 mg/kg/dan) so približno 6- in 18-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi, izračunanih na podlagi mg/m^2 (izračun predpostavlja peroralni odmerek 320 mg/dan in bolnika s telesno maso 60 kg).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih podobne, vendar bolj izrazite spremembe, zlasti v ledvicah, kjer so se spremembe razvile v nefropatijo, vključno z zvišanjem ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh živalskih vrstah so ugotovili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Vse spremembe so ocenili kot posledice farmakološkega delovanja valsartana, ki povzroča dolgotrajno hipotenzijo, zlasti pri marmozetkah. Ni videti, da bi pri človeku hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic ob priporočenih odmerkih valsartana imela poseben pomen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga

polivinil alkohol
makrogol 3350
smukec
lecitin (vsebuje sojino olje) (E322)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172) (*samo 80 mg in 160 mg*)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta za tablete, pakirane v pretisne omote iz PVC/PE/PVDC in aluminija.

3 leta za tablete, pakirane v polietilenske vsebnike.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC in aluminija: shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago shranjujte zdravilo v originalni ovojnini.

Polietilenski vsebniki za tablete: za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago shranjujte zdravilo v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC in aluminija.

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

Polietilenski vsebnik za tablete.

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.

Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

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

Valsartan Pliva 40 mg filmsko obložene tablete:

pakiranje 28 tablet: 5363-I-1407/08

pakiranje 98 tablet: 5363-I-1408/08

Valsartan Pliva 80 mg filmsko obložene tablete:

pakiranje 28 tablet: 5363-I-1409/08

pakiranje 98 tablet: 5363-I-1410/08

Valsartan Pliva 160 mg filmsko obložene tablete:

pakiranje 28 tablet: 5363-I-1411/08

pakiranje 98 tablet: 5363-I-1412/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

2.9.2008

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

8.6.2009