

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Valsacor 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg valsartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- laktoza: 14,25 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete po 40 mg: rumenorjave, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

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

Nedavni miokardni infarkt

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

Srčno popuščanje

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Nedavni miokardni infarkt

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

Največji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Priporočljivo je, da se odmerek 80 mg dvakrat na dan doseže v dveh tednih po začetku zdravljenja in da se največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat na dan doseže v treh mesecih, odvisno od tega, kako bolnik večje odmerke prenaša. Če pride do

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

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

V oceno bolnikovega stanja po miokardnem infarktu je treba vedno vključiti oceno delovanja ledvic.

Srčno popuščanje

Priporočen začetni odmerek zdravila Valsacor je 40 mg dvakrat na dan. Povečanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati najmanj v dvotedenskih intervalih odvisno od tega, kako bolnik večje odmerke prenaša. Če se bolnik sočasno zdravi z diuretikom, moramo pretehtati možnost zmanjšanja odmerka diuretika. Največji dnevni odmerek, uporabljen v kliničnih raziskavah, je bil 320 mg valsartana v dveh odmerkih.

Valsartan se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, valsartana in antagonista adrenergičnih receptorjev beta ali diuretika, ki varčuje s kalijem, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ocena bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno obsegati tudi oceno delovanja ledvic.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravilo Valsacor je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro brez holestaze odmerki valsartana ne sme presegati 80 mg.

Pediatrična populacija

Hipertenzija pri pediatričnih bolnikih

Otroci in mladostniki, stari od 6 do manj kot 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 in glede na to, kako bolnik prenaša odmerek. 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	najvišji 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. Varnost in učinkovitost valsartana pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto, nista dokazani.

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

PI_Text086043_1	21.01.2025 - Updated: 21.01.2025	Page 2 of 18
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 manj kot 18 let in imajo okvaro jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Valsacor kontraindicirano 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 zdravila Valsacor 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 zdravila Valsacor ni priporočljiva za zdravljenje srčnega popuščanja ali nedavnega miokardnega infarkta pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda jetrna okvara, biliarna ciroza in holestaza.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Valsacor in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Sočasno jemanje kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin itd.), ni priporočeno. Koncentracije kalija je treba ustrezno spremljati.

Moteno delovanje ledvic

Trenutno ni izkušenj z varno uporabo 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

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

Stenoza ledvične arterije

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

Kratkotrajno zdravljenje z valsartanom pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije

PI_Text086043_1	21.01.2025 - Updated: 21.01.2025	Page 3 of 18
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

in renovaskularno hipertenzijo ni povzročilo pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, serumskega kreatinina ali koncentracije sečninskega dušika v krvi (*blood urea nitrogen* - BUN). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na reninsko-angiotenzinski sistem, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočeno spremljati ledvično funkcijo.

Presaditev ledvic

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

Primarni hiperaldosteronizem

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

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno z valsartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje z valsartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. 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, v primerjavi z zdravljenjem s posameznimi zdravili pa se je povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zato jemanje kombinacije valsartana z zaviralcem ACE ni priporočljivo.

Pri uvajanju zdravljenja pri bolnikih po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. V oceno bolnikovega stanja po miokardnem infarktu je treba vedno vključiti oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

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

Srčno popuščanje

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

Previdnost je potrebna pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem. Ocena bolnikov s

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

srčnim popuščanjem mora vedno obsegati tudi oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2). Uporaba zdravila Valsacor pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, a ob upoštevanju navodil za odmerjanje po navadi ni potrebna prekinitve zdravljenja zaradi dolgotrajne simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), so zdravljenje z zaviralci ACE spremljale oligurija in/ali napredujoča azotemija, ali, redko, akutna odpoved ledvic in/ali smrt. Valsartan je antagonist receptorjev angiotenzina II, zato med uporabo zdravila Valsacor ni mogoče izključiti okvare delovanja ledvic.

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

Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Valsacor takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati valsartana (glejte poglavje 4.8).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

Pediatrična populacija

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 zvišano telesno temperaturo ali je dehidriran).

Moteno delovanje jeter

Kot pri odraslih je valsartan kontraindiciran pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, z biliarno cirozo in pri bolnikih solestazo (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 Valsacor vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena

PI_Text086043_1	21.01.2025 - Updated: 21.01.2025	Page 5 of 18
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev II, vključno z valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu. Če je uporabljen tudi diuretik, se predvidoma lahko povečajo toksični učinki litija.

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

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

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

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

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

Prenašalci

Podatki iz raziskav in vitro kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampicina, ciklosporina) ali izlivnega prenašalca (npr. ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prekinutvi sočasnega zdravljenja s takimi zdravili je treba temu nameniti ustrezno pozornost.

Drugo

V študijah o medsebojnem delovanju zdravil niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katerikoli od naslednjih učinkovin: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom in glibenklamidom.

Pediatrična populacija

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil.

Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšanje delovanja ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje), pri novorojenčku pa toksične učinke (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

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

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

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba valsartana med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim 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 najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

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

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

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej, in sicer po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

- Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost	povečana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vertoglavica
Žilne bolezni	
neznana pogostnost	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	bolečine v trebuhu
zelo redki	intestinalni angioedem
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	povečane vrednosti jetrnih testov vključno s povečano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
neznana pogostnost	angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	mialgija
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	ledvična odpoved ali okvara, 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 (vsaki je sledilo podaljšano obdobje ali podaljšana študija) in eni odprti študiji. V študije je bilo vključenih 711 pediatričnih bolnikov, starih od 6 do manj kot 18 let, s kronično boleznijo ledvic ali brez nje, od katerih jih je 560 prejelo valsartan. Razen posameznih prebavnih motenj (kot so bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) in omotičnosti med varnostnimi lastnostmi zdravila pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, in že opisanimi varnostnimi lastnostmi pri odraslih niso ugotovili bistvenih razlik glede vrste, pogostosti ali izraženosti neželenih učinkov.

Pri ocenjevanju nevrokognitivnih sposobnosti in razvoja pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

let, po zdravljenju z valsartanom v obdobju do 1 leta niso opazali nobenega neugodnega vpliva, ki bi bil v celoti klinično pomemben.

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

Antihipertenzivno delovanje valsartana pri otrocih, ki so bili stari 1 leto do manj kot 6 let, so ocenjevali v treh randomiziranih dvojno slepih kliničnih študijah (vsaki je sledilo podaljšanje študije). V prvi študiji na 90 otrocih, starih 1 leto do manj kot 6 let, so zabeležili dva primera smrti in posamezne primere izrazitega zvišanja koncentracije jetrnih aminotransferaz. Do tega je prišlo v populaciji otrok, ki so imeli še druge sočasne pomembne bolezni. Vzročne povezanosti z valsartanom niso ugotovili. V dveh nadaljnjih študijah, v kateri so randomizirali 202 otroka, stara 1 leto do manj kot 6 let, pri zdravljenju z valsartanom ni prišlo do bistvenega zvišanja koncentracije jetrnih aminotransferaz ali do smrti.

V analizi združenih podatkov teh dveh nadaljnjih študij z 202 hipertenzivnima otrokoma (starima 1 leto do manj kot 6 let) so vsi bolniki prejeli valsartan v monoterapiji v obdobjih dvojno slepe študije (razen v obdobju odtegnitve s placebom). Med temi bolniki jih je 186 nadaljevalo zdravljenje bodisi v podaljšanju študije ali v obdobju odprtega zdravljenja. Izmed 202 bolnikov, jih je imelo 33 (16,3 %) kronično bolezen ledvic (z izhodiščno oceno hitrosti glomerulne filtracije eGFR <90 ml/min). V obdobju dvojno slepe študije sta dva bolnika (1 %) prekinila sodelovanje v študiji zaradi neželenega dogodka, v obdobju odprtega zdravljenja in v podaljšanju študije pa so štirje bolniki (2,1 %) prekinili sodelovanje v študiji zaradi neželenega dogodka. V obdobju dvojno slepe študije je pri 13 bolnikih (7,0 %) prišlo do najmanj enega neželenega učinka zdravljenja. Najbolj pogosta neželena učinka sta bila bruhanje n = 3 (1,6 %) in diareja n = 2 (1,1 %). V skupini s kronično boleznijo ledvic je prišlo do enega neželenega učinka (diareja). V obdobju odprtega zdravljenja je do najmanj enega neželenega učinka prišlo pri 5,4 % bolnikov (10/186). Najbolj pogost neželeni učinek je bil pomanjkanje apetita, o čemer sta poročala dva bolnika (1,1 %). Tako v obdobju dvojno slepe študije kot v obdobju odprtega zdravljenja so poročali o hiperkaliemiji pri enem bolniku v vsakem od obeh obdobjih. Niti v obdobju dvojno slepe študije niti v obdobju odprtega zdravljenja ni bilo nobenega primera hipotenzije ali omotičnosti.

Hiperkaliemijo kot neželeni učinek so bolj pogosto opazili pri otrocih in mladostnikih, ki so bili stari 1 leto do manj kot 18 let, in so že imeli kronično bolezen ledvic. Tveganje za pojav hiperkaliemije je večje pri otrocih starih 1 leto do 5 let, kot pri otrocih starih 6 do manj kot 18 let.

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

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	preobčutljivost vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hiperkaliemija
neznana pogostnost	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vertiglavica
Srčne bolezni	
občasni	srčno popuščanje
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
neznana pogostnost	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	navzea, diareja
zelo redki	intestinalni angioedem
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	povečane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
občasni	angioedem
neznana pogostnost	bulozni dermatitis, izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema	
neznana pogostnost	mialgija
Bolezni sečil	
pogosti	ledvična odpoved in okvara
občasni	akutna ledvična odpoved, povečana koncentracija kreatinina v serumu
neznana pogostnost	povečana koncentracija sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija, utrujenost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov, pri tem je najbolj pomembno stabilizirati krvni obtok.

Ce pride do hipotenzije, je treba bolnika poleči vznak in ustrezno povečati 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 za angiotenzin II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko povečana koncentracija angiotenzina II v plazmi spodbudi nezasedene receptorje AT₂, ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-krat) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi se valsartan vezal na receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE), ki je znana tudi kot kininaza II, to je encim, ki angiotenzin I spreminja v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja 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 preizkušanju pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem z zaviralcem ACE v anamnezi suh kašelj, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so jemali valsartan, pri 19 % preiskovancev, ki so jemali tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so jemali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Nedavni miokardni infarkt

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

Pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu je bil valsartan enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupini, ki je jemala valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) ali kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). V primerjavi z jemanjem kaptoprila kombinacija valsartana in kaptoprila ni prinesla dodatnih koristi. Med valsartanom in

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kaptoprilom ni bilo razlik glede umrljivosti iz vseh vzrokov po starosti, spolu, rasi, predhodnem zdravljenju in osnovni bolezni. Valsartan je bil učinkovit tudi pri podaljšanju časa do srčno-žilne smrti in zmanjšanju srčno-žilne umrljivosti, zmanjšanju števila hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, ponovitve miokardnega infarkta, srčnega zastoja z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni opazovani dogodki).

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

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

Srčno popuščanje

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

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p = \text{NS}$), 19,7-odstotna pri bolnikih, ki so jemali valsartan, in 19,4-odstotna pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Primarna korist je bilo 27,5 % (95-odstotni IZ: 17 do 37 %) manjše tveganje glede časa do prve hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placeba (skupna umrljivost in obolevnost: 21,9-odstotna pri placebu in 25,4-odstotna pri valsartanu). Pri bolnikih, ki so jemali trojno kombinacijo zaviralca ACE, antagonista adrenergičnih receptorjev beta in valsartana, so opažali rezultate v korist placeba (skupna umrljivost in obolevnost: 21,9-odstotna pri placebu in 25,4-odstotna pri valsartanu).

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

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralec ACE brez antagonista adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = \text{NS}$): pri valsartanu 21,8-odstotna, pri placebu 22,5-odstotna. Tveganje glede skupne umrljivosti in obolevnosti je bilo pri valsartanu značilno manjše za 18,3 % (95-odstotni IZ: 8 do 28 %) v primerjavi s placebom (31-odstotno v primerjavi s 36,3-odstotnim).

V celotni populaciji, ki je bila vključena v študijo Val-HeFT, se je pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, pokazalo značilno izboljšanje po razvrstitvi NYHA ter v znakih in simptomih srčnega popuščanja, vključno z dispnejo, utrujenostjo, edemom in piskanjem pri dihanju v primerjavi s placebom. Pri bolnikih, ki so jemali valsartan, je bila kakovost življenja ob koncu študije boljša kot v

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

primerjalni skupini, kar je pokazala sprememba rezultata na Minnesotski lestvici kakovosti življenja bolnikov s srčnim popuščanjem od izhodišča do konca študije (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life). Pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, je bil iztisni delež ob koncu študije večji, LVIDD pa se je glede na izhodišče zmanjšal, oba statistično značilno v primerjavi s placebom.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v štirih randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah s 561 pediatričnimi bolniki v starosti od 6 do manj kot 18 let in s 165 pediatričnimi bolniki v starosti od 1 leta do 6 let. Med osnovnimi boleznimi, ki bi pri otrocih v teh študijah lahko prispevale k razvoju hipertenzije, so bile najbolj pogoste bolezni sečil in debelost.

Klinične izkušnje pri otrocih, starih 6 let ali več

V klinični študiji, v katero je bilo vključenih 261 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso < 35 kg v obliki tablet prejeli 10, 40 ali 80 mg valsartana na dan (nizke, srednje ali visoke odmerke), bolniki s telesno maso ≥ 35 kg pa so v obliki tablet prejeli 20, 80 ali 160 mg valsartana na dan (nizke, srednje ali visoke odmerke). Po dveh tednih je valsartan v odvisnosti od odmerka znižal tako sistolični kot diastolični krvni tlak. V celoti je pri treh ravneh odmerkov valsartana (nizki, srednji in visoki) prišlo do pomembnega znižanja sistoličnega krvnega tlaka za 8, 10 oziroma 12 mmHg od izhodiščnih vrednosti. Bolnike so ponovno randomizirali, tako da so bodisi nadaljevali z istim odmerkom valsartana ali pa so prešli na placebo. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje s srednje visokimi in z visokimi odmerki valsartana, je bila najnižja vrednost sistoličnega krvnega tlaka nižja za 4 oziroma 7 mmHg od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli nizke odmerke valsartana, je bila najnižja vrednost sistoličnega krvnega tlaka podobna vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V celoti je bilo od odmerka odvisno antihipertenzivno delovanje valsartana skladno po vseh demografskih podskupinah.

V drugi klinični študiji, v katero je bilo vključenih 300 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov v starosti od 6 do manj kot 18 let, so bolnike, ki so bili primerni za vključitev, randomizirali tako, da so 12 tednov prejeli tablete z bodisi valsartanom ali enalaprilom. Otroci s telesno maso med ≥ 18 in < 35

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kg so prejeli valsartan v odmerku 80 mg ali enalapril v odmerku 10 mg; tisti s telesno maso med ≥ 35 kg in < 80 kg so prejeli valsartan v odmerku 160 mg ali enalapril v odmerku 20 mg; tisti s telesno maso ≥ 80 kg pa so prejeli valsartan v odmerku 320 mg ali enalapril v odmerku 40 mg. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka je bilo pri bolnikih, ki so prejeli valsartan (za 15 mmHg) primerljivo s tistim pri bolnikih, ki so prejeli enalapril (za 14 mmHg) (vrednost p za ne-inferiornost $< 0,0001$). S tem so se ujeli tudi rezultati meritev diastoličnega tlaka, ki ga je valsartan znižal za 9,1 mmHg, enalapril pa za 8,5 mmHg.

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

Klinične izkušnje pri otrocih, mlajših od 6 let

Pri 291 bolnikih v starosti od 1 leta do 5 let so izvedli tri klinične študije. V te študije niso bili vključeni otroci, mlajši od 1 leta.

V prvi študiji, kjer je bilo vključenih 90 bolnikov, niso mogli potrditi odvisnosti odziva od odmerka, vendar pa se je v drugi študiji, kjer je bilo vključenih 75 bolnikov, pokazala povezava med višjimi odmerki valsartana in večjim znižanjem krvnega tlaka.

Tretja študija je bila 6-tedenska randomizirana, dvojno slepa študija za oceno odvisnosti odziva od odmerka valsartana pri 126 otrocih s hipertenzijo, ki so bili stari 1 leto do 5 let in so imeli kronično bolezen ledvic oziroma je niso imeli. Bolnike so randomizirali glede na odmerjanje bodisi 0,25 mg/kg ali 4 mg/kg telesne mase. Ob koncu opazovanja je bilo znižanja povprečne vrednosti sistoličnega tlaka (MSBP – mean systolic blood pressure) / povprečne vrednosti diastoličnega krvnega tlaka (MSDP – mean diastolic blood pressure), pri odmerjanju valsartana 4,0 mg/kg v primerjavi z odmerjanjem valsartana 0,25 mg/kg, 8,5/6,8 mmHg v primerjavi z 4,1/0,3 mmHg ($p=0,0157/p<0,0001$). Podobno je tudi v skupini s kronično boleznijo ledvic prišlo do znižanja MSBP/MSDP pri odmerjanju valsartana 4,0 mg/kg v primerjavi z odmerjanjem 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg v primerjavi s spremembo za 1,2/+1,3 mmHg).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje valsartan, za vse skupine pediatrične populacije za srčno popuščanje in za srčno popuščanje po nedavnem miokardnem infarktu. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Valsartan doseže po peroralni uporabi največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah in v 1-2 urah po

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zaužitju raztopine. Njegova povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 % po zaužitju tablet in 39 % po zaužitju raztopine. Pri uporabi raztopine je sistemska izpostavljenost valsartanu 1,7-krat večja, njegova najvišja koncentracija v plazmi pa 2,2-krat višja kot pri uporabi tablet.

Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 %, njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) pa za okrog 50 %, vendar je približno 8 ur po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje:

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

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Moteno delovanje ledvic

Kot lahko pričakujemo za spojino, katere ledvični očistek je samo 30 % celotnega plazemskega očistka, niso našli nikakršne povezave med delovanjem ledvic in sistemske izpostavljenosti valsartanu. Zato bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno (očistek kreatinina > 10 ml/min). Trenutno ni izkušenj o varni uporabi valsartana pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker se večina valsartana veže na plazemske beljakovine, ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Okvarjeno delovanje jeter

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči v žolču, večinoma v obliki nespremenjene spojine. Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih z hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4) niso izvedli.

PI_Text086043_1	21.01.2025 - Updated: 21.01.2025	Page 15 of 18
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

V študiji s 26 pediatričnimi hipertenzivnimi bolniki (v starosti od 1 leta do 16 let), ki so prejeli en sam odmerek valsartana v obliki suspenzije (povprečno 0,9 do 2 mg/kg, pri čemer je bil najvišji odmerek 80 mg), je bilo izločanje valsartana (v litrih na uro na kilogram) primerljivo pri vseh starostih od 1 leta do 16 let, in podobno izločanju pri odraslih, ki uporabljajo isto obliko zdravila (glejte podpoglavje Absorpcija v poglavju 5.2).

Moteno 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 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 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij o farmakološki varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenem potencialu ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so odmerki, toksični za samičko, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem pri potomstvu povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (nepirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki (600 mg/kg/dan) so pri podganah približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi (preračunano iz mg/m²; izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V predkliničnih 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 zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki (200 in 600 mg/kg/dan) so pri podganah približno 6 in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi (preračunano iz mg/m²; izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile spremembe pri podobnih odmerkih podobne, vendar resnejše, še zlasti v ledvicah, kjer so bile podobne nefropatiji vključno s povečano koncentracijo sečnine v plazmi in povečano vrednostjo 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 novorosjenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po skotitvi) v višini samo 1 mg/kg/dan (kar je približno 10–35 % najvišjega priporočenega pediatričnega odmerka 4 mg/kg/dan glede na sistemsko izpostavljenost zdravilu) je povzročilo persistentno, neozdravljivo okvaro ledvic. Navedeni učinki so pričakovani prekomerno izraženi farmakološki učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov receptorjev angiotenzina II tipa 1. Take učinke opazajo, kadar podgane prejemajo učinkovino v prvih 13 dneh življenja.

To obdobje se ujema s 36 tedni nosečnosti pri ljudeh, kar bi včasih lahko podaljšali tudi do 44. tedna po spočetju pri ljudeh. V študiji z valsartanom pri mladih živalih so podgane prejemale valsartan tudi do 70. dne in vpliva na dozorevanje ledvic (v 4. do 6. tednu po skotitvi) ni mogoče izključiti. Pri ljudeh poteka funkcionalno dozorevanje ledvic še celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti možnosti, da bi bili navedeni pojavi lahko klinično pomembni pri otrocih, mlajših od 1 leta, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislov glede varne uporabe zdravila pri otrocih, starejših od 1 leta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
povidon
premreženi natrijev karmelozat (E468)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet po 40 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet po 40 mg (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/06/01597/001 (4 x 7 tablet)

H/06/01597/002 (12 x 7 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PI_Text086043_1	21.01.2025 - Updated: 21.01.2025	Page 17 of 18
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum prve odobritve: 22. 8. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 6. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 4. 2025