

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diovan 3 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine vsebuje 3 mg valsartana.

Pomožne snovi:

En mililiter raztopine vsebuje 0,3 g saharoze, 1,22 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 5 mg poloksamera (188), 0,99 mg propilenglikola (E1520) in 3,72 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Bistra brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih 1 leto do manj kot 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za otroke in mladostnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, se priporoča uporaba Diovan peroralne 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.

Otroci, stari 1 leto do manj kot 6 let

Običajni začetni odmerek je 1 mg/kg enkrat dnevno. V preglednici spodaj je navedenih nekaj odmerkov in pripadajoči ustrezni volumni zdravila Diovan peroralna raztopina.

masa otroka	odmerek valsartana (za običajni začetni odmerek 1 mg/kg)	volumen zdravila Diovan peroralna raztopina
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

Če je potrebno hitrejšo znižanje krvnega tlaka, je v posameznih primerih potrebno razmisliti o višjem začetnem odmerku 2 mg/kg. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka in glede na to, kako bolnik prenaša odmerek, vendar največ do 4 mg/kg enkrat dnevno. Pri otrocih, starih med 1 letom do manj kot 6 let, odmerkov višje od 4 mg/kg niso preučevali.

Ko je dosežena starost 6 let, se priporoča prehod na odmerjanje za otroke, stare 6 do 17 let.

Vendar pa nekateri otroci potrebujejo višje odmerke valsartana kot so najvišji priporočeni odmerki za otroke, stare 6 do 17 let. Če bolnik odmerek dobro prenaša, se lahko odmerek ohrani ob natančnem spremljanju krvnega tlaka in kako bolnik odmerek prenaša.

Otroci in mladostniki, stari 6 do manj kot 18 let

Pri uporabi zdravila Diovan peroralna raztopina je za otroke in mladostnike s telesno maso pod 35 kg začetni odmerek 20 mg (kar ustreza 7 ml raztopine) enkrat na dan, za otroke s telesno maso 35 kg ali več pa 40 mg (kar ustreza 13 ml raztopine) enkrat dnevno. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka, vendar največ do 40 mg valsartana enkrat dnevno (kar ustreza 13 ml raztopine) za otroke in mladostnike s telesno maso pod 35 kg, in največ do 80 mg valsartana enkrat dnevno (kar ustreza 27 ml raztopine) za otroke in mladostnike s telesno maso 35 kg ali več. Za otroke, ki že prejemajo valsartan in še niso dopolnili šest let, prosimo glejte navodila za odmerjanje za otroke, stare 1 leto do manj kot 6 let.

Prehod z uporabe zdravila Diovan tablete na uporabo zdravila Diovan peroralna raztopina

Prehajanje z uporabe zdravila Diovan tablete na uporabo zdravila Diovan peroralna raztopina in obratno ni priporočljivo, razen, če je to potrebno iz kliničnih razlogov.

Če kaže, da je prehod z uporabe zdravila Diovan tablete na uporabo zdravila Diovan peroralna raztopina iz kliničnih razlogov nujno potreben, je treba odmerke valsartana prilagoditi tako, kot je navedeno v spodnji preglednici, pri tem pa je treba skrbno spremljati krvni tlak. Odmerek je treba titrirati glede na odziv krvnega tlaka in glede na to, kako bolnik prenaša odmerek.

tablete	raztopina	
odmerek valsartana	odmerek valsartana ob prehodu	volumen zdravila, ki ga je treba vzeti
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	uporaba raztopine ni priporočljiva, ker bi bilo treba zaužiti prevelik volumen raztopine	navedba ni smiselna

Če kaže, da je iz kliničnih razlogov nujno potreben prehod z uporabe Diovan peroralne raztopine na uporabo Diovan tablet, je treba začeti z odmerek valsartana, ki so po miligramih enakovredni prejšnjim. Nato je treba bolniku pogosto meriti krvni tlak, upoštevati možnost, da prejema prenizek odmerek in odmerek titrirati glede na odziv krvnega tlaka in glede na to, kako bolnik prenaša odmerek.

Zdravilo Diovan tablete niso primerne za otroke, stare 1 leto do 5 let, in za tiste, ki težko pogoltnejo tablete.

Otroci, stari manj kot 1 leto

Razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar varnost in učinkovitost zdravila Diovan pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto, nista dokazani.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 1 leto do manj kot 18 let in imajo okvaro ledvic

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

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 1 leto do manj kot 18 let in imajo okvaro jeter

Kot pri odraslih je zdravilo Diovan kontraindicirano pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Obseg kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Diovan 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 Diovan ni priporočljiva za zdravljenje srčnega popuščanja ali nedavnega miokardnega infarkta pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Način uporabe

Zdravilo Diovan je mogoče jemati neodvisno od obrokov.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Diovan in zdravil, ki vsebujejo aliskiren pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

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

Moteno delovanje ledvic

Trenutno ni izkušenj z varno uporabo pri bolnikih z očistkom kreatinina $< 10 \text{ ml/min}$ in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina $> 10 \text{ ml/min}$ 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 zdravilo Diovan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

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

Stenoza ledvične arterije

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

Kratkotrajna uporaba zdravila Diovan pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije kreatinina v serumu ali dušika sečnine v krvi (BUN - blood urea nitrogen). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na renin-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 spremljanje ledvične funkcije.

Presaditev ledvic

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

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Diovan, saj njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

Sladkorna bolezen

Diovan peroralna raztopina vsebuje 0,3 g saharoze na mililiter, kar je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Prirojena intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze/galaktoze in zmanjšana aktivnost saharaze-izomaltaze

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati zdravila Diovan peroralna raztopina, ker vsebuje saharozo.

Metilparahidroksibenzoat

Diovan peroralna raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat, ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zakasnele).

Poloksamer

Diovan peroralna raztopina vsebuje poloksamer (188), ki lahko povzroča odvajanje mehkejšega blata.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 3,72 mg natrija na mililiter, kar je enako 0,19 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Nosečnost

Zdravljenja z blokatorji receptorjev za angiotenzin 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 blokatorji receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, ki je lahko vključeval otekanje grla in glotisa z obstrukcijo dihalne poti in/ali otekanje v obraz, ustnice, žrelo in/ali jezik; pri nekaterih od teh bolnikov je predhodno prišlo do angioedema pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE. Pri bolnikih, pri katerih pride do angioedema, je treba takoj prekiniti uporabo zdravila Diovan, pa tudi kasneje ga ne smejo več jemati (glejte poglavje 4.8).

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.

Druge bolezni, pri katerih je stimuliran renin-angiotenzinski sistem

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzinskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali smrtjo. Ker je valsartan blokator receptorjev za angiotenzin II, ni mogoče izključiti, da je uporaba zdravila Diovan lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin 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, blokatorjev receptorjev za angiotenzin 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 blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ne sme uporabljati sočasno.

Pediatrična populacija

Prehajanje z ene oblike zdravila na drugo

Zdravilo Diovan peroralna raztopina nima enake biološke uporabnosti kot zdravilo Diovan tablete in bolniki ne smejo prehajati z ene oblike zdravila na drugo, razen, če je to potrebno iz kliničnih razlogov. Za priporočila za odmerjanje v takem primeru glejte poglavje 4.2.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) z blokatorji receptorjev za angiotenzin, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

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

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

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

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

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

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

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 prekinitvi sočasnega zdravljenja s takimi zdravili je treba temu nameniti ustrezno pozornost.

Drugo

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

Pediatrična populacija

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba blokatorjev receptorjev za angiotenzin II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba blokatorjev receptorjev za angiotenzin II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin 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 blokatorji receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

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

V primeru izpostavljenosti blokatorjem receptorjem za angiotenzin II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje receptorjev za angiotenzin II, je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba zdravila Diovan med dojenjem ni priporočljiva. 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 razmnoževanje podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočljivi 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 vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

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

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

Neželeni učinki zdravila

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

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

- Hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
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
zelo redki	intestinalni angioedem
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
neznana	angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana	mialgija
Bolezni sečil	
neznana	odpoved ali okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	utrujenost

Pediatrična populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno delovanje valsartana so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah (ki jima je sledilo podaljšano obdobje oziroma podaljšanje študij) ter v eni odprti študiji. Te študije so vključevale 711 pediatričnih bolnikov v starosti 6 do manj kot 18 let s kronično boleznijo ledvic ali brez nje, izmed 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 6 do manj kot 18 let, in že opisanimi varnostnimi lastnostmi pri odraslih, niso ugotovili bistvenih razlik glede vrste, pogostnosti ali izraženosti neželenih učinkov.

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

Izvedli so analizo združenih podatkov 560 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov (starih 6 do 17 let), ki so prejeli valsartan bodisi v monoterapiji [n=483] ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili [n=77]. Izmed 560 bolnikov jih je imelo 85 (15,2 %) kronično bolezen ledvic (z izhodiščno hitrostjo glomerulne filtracije <90 ml/min/1,73 m²). Zaradi neželenih dogodkov je sodelovanje v

študiji prekinilo skupno 45 (8,0 %) bolnikov. Pri skupno 111 (19,8 %) bolnikih je prišlo do neželenih učinkov zdravila, med katerimi so bili najpogostejši glavobol (5,4 %), omotičnost (2,3 %) in hiperkaliemija (2,3 %). Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic so bili najbolj pogosti neželeni učinki hiperkaliemija (12,9 %), glavobol (7,1 %), zvišana vrednost kreatinina v krvi (5,9 %) in hipotenzija (4,7 %). Pri bolnikih brez kronične bolezni ledvic sta bila najbolj pogosta neželena učinka glavobol (5,1 %) in omotičnost (2,7 %). Neželeni učinki so z večjo pogostostjo opažali pri tistih bolnikih, ki so prejeli valsartan v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, kot pri bolnikih, 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 zdravilom Diovan 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 zdravila. 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 obdobj. 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 opažali 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 srčnim popuščanjem se razlikuje od splošnega profila varnosti pri hipertenzivnih bolnikih. To je morda povezano z osnovno boleznijo bolnikov. Neželeni učinki, ki so se pojavljali pri odraslih bolnikih po miokardnem infarktu in/ali odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem, so navedeni spodaj:

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana	preobčutljivost vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hiperkaliemija
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija

Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	
občasni	srčno popuščanje
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
neznana	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	navzea, diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
občasni	angioedem
neznana	bulozni dermatitis, izpuščaj, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema	
neznana	mialgija
Bolezni sečil	
pogosti	odpoved in okvara ledvic
občasni	akutna ledvična odpoved, zvišana raven kreatinina v serumu
neznana	zvišanje koncentracije sečninskega dušika v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija, utrujenost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov; pri tem je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti vznak in ustrezno popraviti volumen krvi.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: blokatorji receptorjev za angiotenzin II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA03

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen blokator receptorjev za angiotenzin II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrite receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20 000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razkraja bradikinin. Ker blokatorji receptorjev za angiotenzin II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Uporaba pri odraslih

Pri bolnikih s hipertenzijo zdravilo Diovan zniža krvni tlak, ne da bi vplivalo na srčno frekvenco.

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

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

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

JAZMP-IA/223/G (IA/857/G)-4. 4. 2025

z valsartanom in približno za 3 % (–1,7 µg/min; 95 % IZ: –5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

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

Ostalo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

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

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev za angiotenzin 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 blokatorjem receptorjev za angiotenzin 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.

Hipertenzija (pri pediatrični populaciji)

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 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 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 ujemale 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 v starosti od 6 do 17 let, so za študijo primerni bolniki (s sistoličnim krvnim tlakom, ki dosega ali presega vrednost 95. percentila za starost, spol in telesno višino) 18 mesecev prejeli valsartan za ovrednotenje varnosti in prenosljivosti. Izmed 150 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo, jih je 41 sočasno prejelo še druga antihipertenzivna zdravila. Začetne in vzdrževalne odmerke zdravil so bolnikom določili glede na telesno maso. Bolniki s telesno maso od ≥ 18 do < 35 kg, ≥ 35 do < 80 kg oziroma ≥ 80 do < 160 kg so prejeli odmerke 40 mg, 80 mg oziroma 160 mg, nato pa so jim odmerke po enem tednu titrirali na 80 mg, 160 mg oziroma 320 mg. Polovica vključenih bolnikov (50,0 %, n=75) je imela kronično bolezen ledvic, pri čemer je imelo 29,3 % (44) bolnikov kronično ledvično bolezen 2. stopnje (s hitrostjo glomerulne filtracije 60-89 ml/min/1,73m²) ali 3. stopnje (s hitrostjo glomerulne filtracije 30-59 ml/min/1,73m²). Povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka je znašalo 14,9 mmHg pri vseh bolnikih skupaj (z izhodiščno vrednostjo 133,5 mmHg), 18,4 mmHg pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (z izhodiščno vrednostjo 131,9 mmHg) in 11,5 mmHg pri bolnikih brez kronične ledvične bolezni (z izhodiščno vrednostjo 135,1 mmHg). Delež bolnikov, ki je dosegel urejenost krvnega tlaka v celoti (z vrednostmi tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pod 95. percentilom), je bil nekoliko višji v skupini s kronično boleznijo ledvic (79,5 %) kot v skupini brez kronične bolezni ledvic (72,2 %).

Klinične izkušnje pri otrocih, mlajših od 6 let

Pri bolnikih v starosti od 1 leta do 5 let so izvedli tri klinične študije. V te študiji 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 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 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 s 4,1/0,3 mmHg ($p=0,0157/p<0,0001$). Podobno je tudi v skupini s kronično boleznijo ledvic prišlo do znižanja MSBP/MDBP 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 zdravilom Diovan za vse podskupine pediatrične populacije za srčno popuščanje in za srčno popuščanje po nedavnem miokardnem infarktu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

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

Porazdelitev:

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

Biotransformacija:

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče presteči v obliki metabolitov. 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 preko ledvic z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Ker pa je valsartan v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Jetrna okvara

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, 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 zdravilom Diovan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.4) niso izvedli.

Pediatrična populacija

V študiji s 26 pediatričnimi hipertenzivnimi bolniki (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 (l/h/kg) 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 priporočljiva. Pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina > 30 ml/min odmerkov ni treba prilagajati. Natančno je treba spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, prirast telesne mase, upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m^2 (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V predkliničnih študijah varnosti so visoki 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 pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočljivega odmerka za ljudi na osnovi mg/m^2 (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti v ledvicah, kjer so se pojavile spremembe, podobne nefropatiji, ki so vključevale zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

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

Pediatrična populacija

Vsakodnevno peroralno odmerjanje valsartana novorojenim/mladim podganam (od 7. do 70. dne po porodu) v višini samo 1 mg/kg/dan (kar je približno 10-35 % najvišjega priporočljivega 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 blokatorjev receptorjev tipa 1 za angiotenzin II. Take učinke opazajo v primeru, da podgane prejemajo učinkovino v prvih 13 dneh življenja. To obdobje se ujema s 36 tedni nosečnosti pri ljudeh, kar bi včasih lahko podaljšali tudi do 44. tedna po spočetju pri ljudeh. V JAZMP-IA/223/G (IA/857/G)-4. 4. 2025

študiji valsartana pri mladih živalih so podgane prejemale valsartan tudi do 70. dne in vpliva na dozorevanje ledvic (v 4. do 6. tednu po rojstvu) ni mogoče izključiti. Pri ljudeh poteka funkcionalno dozorevanje ledvic še celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti možnosti, da bi bili navedeni pojavi lahko klinično pomembni pri otrocih, ki so mlajši od 1 leta, hkrati pa zaradi predkliničnih podatkov ni nobenih pomislekov glede varne uporabe zdravila pri otrocih, ki so starejši od 1 leta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
metilparahidroksibenzoat (E218)
kalijev sorbat
poloksamer (188)
citronska kislina
natrijev citrat
umetna aroma borovnice (538926 C)
propilenglikol (E1520)
natrijev hidroksid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
prečiščena voda (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po odprtju lahko steklenico do 3 mesece shranjujete pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

180-mililitrska steklenica iz rjavega stekla (tipa III) z belo polipropilensko za otroke varno zaporko, ki jo dopolnjujeta še polietilenska zaporna ploščica in rumeni ali brezbarvni varovalni obroč; pakiranju je priložen tudi komplet za odmerjanje, ki vsebuje eno 5-mililitrsko polipropilensko brizgo za peroralno dajanje, en pritiski nastavek za steklenico in eno 30-mililitrsko polipropilensko merico.

Velikost pakiranja: 1 steklenica vsebuje 160 ml peroralne raztopine

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
JAZMP-IA/223/G (IA/857/G)-4. 4. 2025

Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/03/00476/121

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 31. marec 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 07. november 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 4. 2025