

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diovan 3 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 3 mg valsartāna (*valsartanum*).

Palīgvielas:

Viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 0,3 g saharozes, 1,22 mg metilparahidroksibenzoāta (E218), 5 mg poloksamēra (188), 0,99 mg propilēnglikola (E1520) un 3,72 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeutiskās indikācijas**

Hipertensijas ārstēšana bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 18 gadiem.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Bērniem un pusaudžiem, kuri nespēj norīt tabletes, ieteicams ordinēt Diovan šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Pēc šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas valsartāna sistēmiskā iedarbība un maksimālā koncentrācija plazmā ir attiecīgi 1,7 un 2,2 reizes augstāka nekā pēc tablešu lietošanas.

Bērni vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem

Parastā sākumdeva ir 1 mg/kg vienu reizi dienā. Tabulā zemāk norādīts atbilstošais Diovan šķīduma iekšķīgai lietošanai tilpums dažām izvēlētām devām.

Bērna ķermeņa masa	Valsartāna deva (parastajai sākumdevai 1 mg/kg)	Diovan šķīduma iekšķīgai lietošanai tilpums
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

Dažos gadījumos, kad nepieciešams ātrāk samazināt asinsspiedienu, var apsvērt lielāku sākumdevu 2 mg/kg. Deva jāpielāgo atbilstoši asinsspiediena atbildes reakcijai un panesamībai līdz maksimālajai devai 4 mg/kg vienu reizi dienā. Devas, kas lielākas par 4 mg/kg, nav pētītas bērniem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem.

Sasniedzot sešu gadu vecumu, ieteicams pāriet uz devu bērniem no 6 līdz 17 gadu vecumam. Tomēr dažiem bērniem valsartāna deva var būt lielāka par lielāko ieteicamo devu bērniem no 6 līdz 17 gadu vecumam. Ja šo devu labi panes, to var tupināt, rūpīgi kontrolējot asinsspiedienu un panesamību.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz mazāk nekā 18 gadiem

Bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg sākotnējā Diovan šķīduma iekšķīgai lietošanai deva ir 20 mg (atbilst 7 ml šķīduma) vienu reizi dienā, bet bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 35 kg vai vairāk sākotnējā deva ir 40 mg (atbilst 13 ml šķīduma) vienu reizi dienā. Deva jāpielāgo atbilstoši asinsspiediena atbildes reakcijai līdz maksimālajai valsartāna devai 40 mg vienu reizi dienā (atbilst 13 ml šķīduma) bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 35 kg un 80 mg (atbilst 27 ml šķīduma) bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu 35 kg vai vairāk. Bērniem, kuri jau sākuši valsartāna lietošanu pirms sešu gadu vecuma, lūdzu, skatīt devas bērniem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem.

Diovan tablešu un Diovan šķīduma iekšķīgai lietošanai savstarpējā nomaiņa

Nav ieteicams veikt ārstēšanas maiņu no Diovan tabletēm uz Diovan šķīdumu iekšķīgai lietošanai bez klīniska pamatojuma.

Ja ārstēšanas maiņa no Diovan tabletēm uz Diovan šķīdumu iekšķīgai lietošanai atzīta par klīniski pamatotu, valsartāna deva jāpielāgo vadoties pēc zemāk attēlotās tabulas datiem, un rūpīgi jākontrolē asinsspiediens. Devas titrēšana jāveic, vadoties no sasniegtās asinsspiediena atbildes reakcijas un panesamības.

Tabletes	Šķīdums	
Valsartāna deva	Valsartāna deva pēc ārstēšanas maiņas	Lietojamo zāļu tilpums
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Saistībā ar lielo šķīduma tilpumu, kas būtu jālieto, lai ieņemtu šo devu, šķīdumu lietot nav ieteicams	Nav piemērojams

Ja ārstēšanas maiņa no Diovan šķīdumu iekšķīgai lietošanai uz Diovan tabletēm atzīta par klīniski pamatotu, sākotnēji jālieto tāda pati deva miligramos. Pēc tam jāveic regulāra asinsspiediena kontrole, ņemot vērā, ka iespējams ordinētā deva būs nepietiekama, un turpmāka devas titrēšana jāveic, vadoties no sasniegtās asinsspiediena atbildes reakcijas un panesamības.

Diovan tabletes nav piemērotas bērniem no 1 līdz 5 gadu vecumam un tiem, kam ir grūtības norīt tabletes.

Bērni vecumā līdz 1 gadam

Pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā. Tomēr Diovan lietošanas drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 1 gadam nav noskaidrota.

Pediatrikie pacienti vecumā no 1 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar nieru darbības traucējumiem

Zāļu lietošana pediatrikiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min un pediatrikiem pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav pētīta, tādēļ šiem pacientiem nav ieteicams lietot valsartānu. Pediatrikiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >30 ml/min devas korekcija nav nepieciešama. Rūpīgi jākontrolē nieru funkcijas un kālija līmenis serumā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikie pacienti vecumā no 1 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar aknu darbības traucējumiem

Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, Diovan kontraindicēts pediatrikiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, biliāro cirozi un pacientiem, kuriem novēro holestāzi (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze par Diovan lietošanu pediatrikiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Šiem pacientiem valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg.

Pediatrikie pacienti ar sirds mazspēju un nesen pārciestu miokarda infarktu

Diovan nav ieteicams sirds mazspējas un nesen pārciestu miokarda infarkta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošumu un efektivitāti.

Lietošanas veids

Diovan var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, un to nepieciešams lietot, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga aknu mazspēja, biliārā ciroze un holestāze.
- Grūtniecības 2. un 3. trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Pacienti ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²)
Diovan lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāHiperkaliēmija

Nav ieteicama vienlaicīga kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu, kāliju saturošas sāls vai citu vielu, kas var paaugstināt kālija līmeni (heparīna, u.c.) lietošana. Nepieciešama atbilstoša kālija līmeņa kontrole.

Nieru darbības traucējumi

Nav pieredzes par drošu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu <10 ml/min un pacientiem, kuri pārcietuši dialīzi, tādējādi valsartānu šiem pacientiem nepieciešams lietot piesardzīgi. Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu >10 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Diovan jālieto piesardzīgi pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Hiponatriēmiski un/vai hipovolēmiski pacienti

Smagiem hiponatriēmiskiem un/vai hipovolēmiskiem pacientiem, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētisko līdzekļu devas, retos gadījumos, uzsākot lietot Diovan, var novērot simptomātisku hipotensiju. Tāpēc pirms uzsāk ārstēšanu ar Diovan, jākorrigē hiponatriēmija un hipovolēmija, piemēram, samazinot diurētisko līdzekļu devu.

Nieru artērijas stenoze

Pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi Diovan lietošanas drošums nav pierādīts.

Īslaicīga Diovan ordinēšana 12 pacientiem ar vienpusēju nieru artērijas stenozi un sekundāru renovaskulāru hipertensiju neizraisīja nozīmīgas nieru hemodinamikas, seruma kreatinīna vai asins urīnvielas slāpekļa (BUN) līmeņa izmaiņas. Tomēr, ņemot vērā, ka citi renīna–angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi var paaugstināt asins urīnvielas un seruma kreatinīna līmeni, pacientiem, ārstētiem ar valsartānu, ar vienpusēju nieru artērijas stenozi drošuma nolūkos rekomendē nieru funkciju monitorēšanu.

Nieru transplantācija

Pašlaik nav pieredzes par Diovan drošumu pacientiem, kuriem nesen veikta nieru transplantācija.

Primārais hiperaldosteronisms

Pacientu ar primāro hiperaldosteronismu ārstēšanā nedrīkst izmantot Diovan, jo viņu renīna–angiotensīna sistēma nav aktivizēta.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Tāpat kā visiem vazodilatatoriem, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju (HOCM).

Cukura diabēts

Diovan šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 0,3 g saharozes mililitrā. Tas jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu.

Iedzimta fruktozes nepanesība, glikozes-galaktozes malabsorbcija vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamība.

Diovan šķīdumu iekšķīgai lietošanai nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību, jo tas satur saharozi.

Metilparahidroksibenzoāts

Diovan šķīdums iekšķīgai lietošanai satur metilparahidroksibenzoātu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (var būt aizkavētā tipa).

Poloksamērs

Diovan šķīdums iekšķīgai lietošanai satur poloksamēru (188), kas var izraisīt mīkstu vēdera izeju.

Nātrijs

Šīs zāles satur 3,72 **mg nātrija** ml, kas ir līdzvērtīgi 0,19% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Grūtniecība

Nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar angiotensīna II receptora antagonistiem (AIIRA) grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad pastāvīga ārstēšana ar AIIRA ir būtiski svarīga, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, nepieciešama pāreja uz alternatīvu asinsspiedienu pazeminošu ārstēšanu, kam pierādīts nekaitīgums grūtniecības periodā. Diagnosticējot grūtniecību, nepieciešams nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar AIIRA un nepieciešamības gadījumā uzsākt alternatīvu ārstēšanu (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Angioedēma anamnēzē

Saņemti ziņojumi par angioedēmas, tai skaitā balsenes un balss spraugas pietūkumu, kas izraisīja elpošanas ceļu nosprostošumu, gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar valsartānu; dažiem no šiem pacientiem iepriekš bija attīstījusies angioedēma pēc citu zāļu, tai skaitā AKE inhibitoru, lietošanas. Pacientiem, kuriem attīstās angioedēma, Diovan lietošana nekavējoties jāpārtrauc un ārstēšanu ar Diovan atsākt nedrīkst (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi stāvokļi ar renīna-angiotensīna sistēmas stimulāciju

Pacientiem, kuriem nieru funkcija var būt atkarīga no renīna-angiotensīna sistēmas aktivitātes (t.i., pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju), ārstēšana ar AKE inhibitoriem ir saistīta ar oligūriju un/vai progresējošu azotēmiju un retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju un/vai nāvi. Tā kā valsartāns ir angiotensīna II antagonists, nevar izslēgt, ka Diovan lietošana var būt saistīta ar nieru darbības traucējumiem.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatoru nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Pediatriskā populācija

Zāļu formu maiņa

Diovan šķīdums iekšķīgai lietošanai nav bioekvivalents tablešu zāļu formai un pacientiem nedrīkst veikt zāļu formu maiņu, ja vien tam nav klīniska pamatojuma. Šajā gadījumā ieteikumus par devu lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Zāļu lietošana pediatriem pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min un pediatriem pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav pētīta, tādēļ šiem pacientiem ieteicams lietot valsartānu. Pediatriem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >30 ml/min devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar valsartānu rūpīgi jākontrolē nieru funkcijas un kālija līmenis serumā. Īpaši tas attiecināms tajos gadījumos, kad valsartāns tiek lietots pacientiem ar jau esošiem predispozīcijas stāvokļiem (drudzi, dehidratāciju), kas var veicināt nieru darbības traucējumus.

Aknu darbības traucējumi

Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, Diovan kontrindicēts pediatriem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, biliāro cirozi un pacientiem, kuriem novēro holestāzi (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze par Diovan lietošanu pediatriem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Šiem pacientiem valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidiRenīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde ar ARB, ACEI vai aliskirēnu

Klīniskie dati liecina, ka RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar šādām zālēmLitijis

Zināts par litija seruma koncentrācijas palielināšanos un toksicitāti, lietojot litiju vienlaicīgi ar angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitoriem vai angiotensīna II receptoru blokatoriem, tai skaitā Diovan. Ja šāda kombinācija izrādās nepieciešama, ieteicams veikt rūpīgu litija seruma koncentrāciju noteikšanu. Ja tiek lietoti arī diurētiskie līdzekļi, var palielināties litija toksicitātes risks.

Kāliju saudzējošo diurētisko līdzekļu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošas sāls un citu vielu lietošana, kas var paaugstināt kālija līmeni

Ja nepieciešams lietot zāles, kas ietekmē kālija līmeni kombinācijā ar valsartānu, ieteicams novērot kālija koncentrāciju plazmā.

Piesardzība jāievēro, lietojot vienlaicīgiNesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), t.sk. selektīvie COX-2 inhibitori, acetilsalicilskābe >3 g/dienā un neselektīvas darbības NPL

Ja angiotensīna II antagonisti tiek lietoti kopā ar NPL, antihipertensīvā iedarbība var samazināties. Turklāt vienlaicīga angiotensīna II antagonistu un NPL lietošana var radīt paaugstinātu nieru funkcijas pasliktināšanās risku un paaugstināt kālija līmeni serumā. Tādēļ terapijas sākumā ieteicams veikt nieru funkcijas monitoringu un nodrošināt pacienta adekvātu hidratāciju.

Transportieri (Transporters)

In vitro dati liecina, ka valsartāns ir substrāts aknu uzņemšanas transportierim (*hepatic uptake transporter*) OATP1B1/OATP1B3 un aknu izvadīšanas transportierim (*hepatic efflux transporter*) MRP2. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Lietošana kopā ar uzņemšanas transportieru

inhibitoriem (piemēram, rifampicīnu, ciklosporīnu) vai izvadīšanas transportieriem (piemēram, ritonavīru) var palielināt valsartāna sistēmisko iedarbību. Uzsākot vai pārtraucot šo zāļu kopīgu lietošanu, jāievēro piesardzība.

Citas zāles

Zāļu mijiedarbības pētījumos ar valsartānu nav konstatēta klīniski nozīmīga mijiedarbība ar jebkuru no šīm vielām: cimetidīnu, varfarīnu, furosemīdu, digoksīnu, atenololu, indometacīnu, hidrohlortiazīdu, amlodipīnu un glibenklamīdu.

Pediatriskā populācija

Ārstējot hipertensiju bērniem un pusaudžiem, kad bieži kā blakus slimība sastopami nieru darbības traucējumi, un lietojot valsartānu kopā ar vielām, kas inhibē renīna angiotensīna aldosterona sistēmu, kā rezultātā var paaugstināties kālija līmenis asinīs, ieteicams ievērot piesardzību. Rūpīgi jākontrolē nieru funkcijas un kālija līmenis serumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav ieteicama angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošana grūtniecības pirmā trimestra laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi saistībā ar teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas grūtniecības pirmā trimestra laikā nav pārliecinoši; tomēr nevar tikt izslēgta neliela riska palielināšanās. Kamēr nav kontrolētu epidemioloģisku datu par AIIRA risku, līdzīgi riski var būt arī šai zāļu klasei. Izņemot gadījumus, kad pastāvīga ārstēšana ar AIIRA ir būtiski svarīga, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, nepieciešama pāreja uz alternatīvu asinsspiedienu pazeminošu ārstēšanu, kam pierādīts nekaitīgums grūtniecības periodā. Diagnosticējot grūtniecību, nepieciešams nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar AIIRA un nepieciešamības gadījumā uzsākt alternatīvu ārstēšanu.

Zināms, ka ārstēšana ar AIIRA grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa fetotoksicitāti (pavājinātu nieru funkciju, oligohidramniju, galvaskausa kaulu osifikācijas palēnināšanos) un jaundzimušo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju); skatīt arī 5.3. apakšpunktu „Preklīniskie dati par drošumu”.

Ja, sākot no grūtniecības otrā trimestra, tiek lietoti AIIRA, ieteicama nieru funkcijas un galvaskausa ultrasonogrāfija.

Nepieciešama bērnu, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīga novērošana hipotensijas konstatēšanai (skatīt arī 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā nav pieejama informācija par valsartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā, nav ieteicama Diovan lietošana un ieteicams izmantot alternatīvu ārstēšanu ar zālēm, kuru drošums ir pierādīts barošanas ar krūti laikā, īpaši barojot jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušo bērnu.

Fertilitāte

Lietojošajiem valsartāna 200 mg/kg/dienā devas iekšķīgi vīriešu un sieviešu dzimuma žurkām, nenovēroja ar fertilitāti saistītas nevēlamas blakusparādības. Šī deva 6 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem, aprēķinot pēc mg/m² (aprēķinos pieņemts, ka pacients ar ķermeņa masu 60 kg iekšķīgi lieto 320 mg/dienā devu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāreķinās ar iespējamu reiboni vai nogurumu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju kopējais zāļu nevēlamo blakusparādību (NB) biežums bija salīdzināms ar placebo un atbilstošs valsartāna farmakoloģijai. Zāļu NB sastopamībai netika konstatēta sakarība starp lietoto devu vai ārstēšanas ilgumu, kā arī ar dzimumu, vecumu vai rasi.

Turpmāk uzskaitītas klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas pieredzē un laboratorijas izmeklējumos konstatētās NB atbilstoši orgānu sistēmas klasei.

Zāļu nevēlamās blakusparādības

Zāļu nevēlamās blakusparādības apkopotas biežuma mazināšanās secībā, biežākās norādot vispirms, šādā veidā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$), ļoti reti ($<1/10\,000$), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Visām pēcreģistrācijas pieredzē un laboratorijas izmeklējumos konstatētajām zāļu nevēlamajām blakusparādībām nebija iespējams izmantot NB biežuma klasifikāciju, tādējādi tās tika apkopotas ar biežumu „nav zināmi”.

- Hipertensija

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hemoglobīna līmeņa samazināšanās, hematokrīta samazināšanās, neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hipersensitivitāte, tostarp seruma slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Nav zināmi	Seruma kālija koncentrācijas palielināšanās, hiponatriēmija
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Vertigo
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Retāk	Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu funkcionālo rādītāju, tostarp seruma bilirubīna, palielināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Nav zināmi	Angioedēma, bullozs dermatīts, izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Nieru mazspēja un nieru darbības traucējumi, seruma kreatinīna koncentrācijas pieaugums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Retāk	Nogurums

Pediatriskā populācija

Hipertensija

Valsartāna antihipertensīvā iedarbība pētīta divos nejaušinātos, dubultmaskētos klīniskajos pētījumos (katram no tiem sekoja pagarinājuma periods vai pētījums) un vienā atklāta tipa pētījumā. Šajos pētījumos piedalījās 711 pediatrikie pacienti vecumā no 6 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar un bez hroniskas nieru slimības (HNS), no kuriem 560 pacienti saņēma valsartānu. Izņemot atsevišķus gadījumus, kad novēroja kuņģa-zarnu trakta traucējumus (piemēram, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana) un reiboni, nekonstatēja būtiskas atšķirības starp drošuma profiliem pediatrikiem pacientiem vecumā no 6 līdz mazāk nekā 18 gadiem un pieaugušiem pacientiem pēc nevēlamo blakusparādību tipa, biežuma un smaguma.

Pediatriko pacientu vecumā no 6 līdz 16 gadiem neirokognitīvais un attīstības novērtējums neuzrāda klīnisko nozīmīgas nevēlamās blakusparādības saistībā ar vienu gadu ilgu ārstēšanu ar Diovan.

Tika veikta kopējā analīze par 560 pediatrikiem pacientiem ar hipertensiju (vecumā no 6 līdz 17 gadiem), kuri saņēma vai nu valsartāna monoterapiju [n = 483], vai kombinētu antihipertensīvu terapiju, kas ietvēra valsartānu [n = 77]. No 560 pacientiem 85 (15,2%) bija HNS (sākotnējais GFĀ <90 ml/min/1,73m²). Kopumā 45 (8,0%) pacienti pārtrauca dalību pētījumā nevēlamu blakusparādību dēļ. Kopumā 111 (19,8%) pacienti piedzīvoja nevēlamas blakusparādības (NB), no kurām visbiežāk sastopamās bija galvassāpes (5,4%), reibonis (2,3%) un hiperkaliēmija (2,3%). Pacientiem ar HNS visbiežāk sastopamās NB bija hiperkaliēmija (12,9%), galvassāpes (7,1%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (5,9%) un hipotensija (4,7%). Pacientiem, kuriem nebija HNS, visbiežāk sastopamās NB bija galvassāpes (5,1%) un reibonis (2,7%). NB biežāk tika novērotas pacientiem, kuri saņēma valsartānu kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, nekā pacientiem, kuri saņēma tikai valsartānu.

Valsartāna antihipertensīvā iedarbība bērniem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem tika vērtēta trīs nejaušinātos, dubultmaskētos klīniskajos pētījumos (katram sekoja pagarinājuma fāze). Pirmajā pētījumā ar 90 bērniem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem, ziņots par diviem nāves un atsevišķiem aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumiem. Šie gadījumi bija novēroti grupā, kurā pacientiem bija smagas blakusslimības. Cēloņsakarība ar Diovan lietošanu nav noteikta. Divos turpmākajos pētījumos, kuros randomizēja 202 bērnus vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem, ārstēšanas laikā ar Diovan nekonstatēja nāves vai aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumus.

Divu turpmāko pētījumu kopējā analīzē, kuros piedalījās 202 bērni ar hipertensiju (vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem), visi pacienti saņēma valsartāna monoterapiju dubultmaskētā periodā (neskaitot placebo atcelšanas periodu). No tiem 186 pacienti turpināja dalību vai nu pagarinājuma pētījumā, vai atklātā periodā. No 202 pacientiem 33 (16,3%) bija HNS (sākotnējais aGFĀ <90 ml/min). Dubultmaskētā periodā divi pacienti (1%) pārtrauca lietošanu nevēlamas blakusparādības dēļ, un atklātā vai pagarinājuma periodā četri pacienti (2,1%) pārtrauca lietošanu nevēlamas blakusparādības dēļ. Dubultmaskētā periodā 13 (7,0%) pacientiem bija vismaz viena NB. Visbiežākās NB bija vemšana n=3 (1,6%) un caureja n=2 (1,1%). HNS grupā bija viena NB (caureja). Atklātā periodā 5,4% pacientu (10/186) bija vismaz viena NB. Visbiežākā NB bija samazināta ēstgriba, par ko ziņoja divi pacienti (1,1%). Gan dubultmaskētā, gan atklātā periodā par hiperkaliēmiju ziņots vienam pacientam katrā periodā. Ne dubultmaskētā, ne atklātā periodā nebija hipotensijas vai reiboņa gadījumu.

Hiperkaliēmiju biežāk novēroja bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar diagnosticētu hronisku nieru slimību (HNS). Hiperkaliēmijas risks var būt lielāks bērniem no 1 līdz 5 gadu vecumam, salīdzinot ar bērniem no 6 līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam.

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos konstatētais drošuma profila miokarda infarktu pārcietušiem un/vai pieaugušiem pacientiem ar sirds mazspēju atšķiras no pacientiem ar hipertensiju konstatētā vispārējā drošuma profila. Tas var būt saistīts ar pacientu pamatslimību. Miokarda infarktu pārcietušajiem un/vai pieaugušiem pacientiem ar sirds mazspēju novērotās nevēlamās blakusparādības (NB) apkopotas zemāk.

- Miokarda infarktu pārcietušie un/vai pacienti ar sirds mazspēju (pētīts vienīgi pieaugušiem pacientiem)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hipersensitivitāte, tostarp seruma slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Retāk	Hiperkaliēmija
Nav zināmi	Seruma kālija koncentrācijas palielināšanās, hiponatriēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis, ortostatiskais reibonis
Retāk	Sinkope, galvassāpes
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotensija, ortostatiskā hipotensija
Nav zināmi	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Retāk	Slikta dūša, caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Aknu funkcionālo rādītāju palielināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	Angioedēma
Nav zināmi	Bullozs dermatīts, izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Nieru mazspēja un nieru darbības traucējumi
Retāk	Akūta nieru mazspēja, seruma kreatinīna koncentrācijas pieaugums
Nav zināmi	Asins urīnvielas slāpekļa līmeņa palielināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Retāk	Vārgums, nogurums

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Diovan pārdozēšana var izraisīt izteiktu hipotensiju, kas var radīt apziņas nomākumu, asinsrites kolapsu un/vai šoku.

Ārstēšana

Terapeitiskie pasākumi atkarīgi no zāļu lietošanas laika un simptomu veida un smaguma; primārais mērķis ir asinsrites stabilizēšana.

Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus un jāveic cirkulējošā asins daudzuma korekcija. Maz ticams, ka valsartānu varētu izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II antagonisti, monopreparāti, ATĶ kods: C09CA03

Valsartāns ir efektīvs, lietojot iekšķīgi, spēcīgs un specifisks angiotensīna II (*Ang II*) receptoru antagonists. Tas darbojas selektīvi uz AT₁ receptoru apakštipu, kas ir atbildīgs par zināmo angiotensīna II darbību. Paaugstināts angiotensīna II līmenis plazmā, kas rodas, bloķējot AT₁ receptorus ar valsartānu, var stimulēt nebloķētos AT₂ receptorus, kas līdzsvaro AT₁ receptoru darbību. Valsartānam nav daļējas AT₁ receptoru agonista iedarbības un tam ir daudz lielāka afinitāte (apmēram 20 000 reizes) pret AT₁ nekā pret AT₂ receptoriem. Nav zināms, ka valsartāns saistītu vai bloķētu sirds-asinsvadu regulācijai svarīgos citus hormonu receptorus vai jonu kanālus.

Valsartāns neinhibē AKE (pazīstams arī kā kināze II), kas konvertē angiotensīnu I par angiotensīnu II, kā arī sašķeļ bradikinīnu. Tā kā nav iedarbības uz AKE, nav arī bradikinīna potencēšanas vai P substances uzkrāšanās, tāpēc maz ticams, ka angiotensīna II antagonistu iedarbība var izraisīt klepu. Klīniskos pētījumos, kur tika salīdzināts valsartāns un AKE inhibitori, sausa klepus biežums pacientiem, kuri lietoja valsartānu, bija būtiski zemāks ($p < 0,05$) nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar AKE inhibitoriem (attiecīgi 2,6% pret 7,9%). Klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem, lietojot AKE inhibitorus, anamnēzē bija sauss klepus, to konstatēja 19,5% valsartāna grupas pacientu un 19,0% pacientu, kuri saņēma tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, salīdzinājumā ar 68,5% pacientu, kuri saņēma AKE inhibitorus ($p < 0,05$).

Lietošana pieaugušajiem

Lietojošiem Diovan hipertensijas pacientiem, konstatēta asinsspiediena pazemināšanās, neietekmējot pulsa biežumu.

Vairumam pacientu pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas hipotensīvas iedarbības sākumu var novērot pēc 2 stundām, maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek panākta 4–6 stundu laikā. Hipotensīvais efekts saglabājas 24 stundas pēc zāļu lietošanas. Atkārtoti lietojot, būtiska asinsspiediena pazemināšanās, ordinējot jebkuru no devām, parasti tiek sasniegta 2 nedēļu laikā un maksimālais efekts tiek panākts 4 nedēļu laikā un saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Kombinējot ar hidrohlortiazīdu, papildus var panākt būtisku asinsspiediena pazemināšanos.

Pēkšņa Diovan lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar hipertensijas “rikošeta fenomenu” vai citām nevēlamām klīniskām blakusparādībām.

Hipertensijas pacientiem ar 2. tipa diabētu un mikroalbuminūriju valsartānam tika pierādīta albumīna izdalīšanās urīnā. MARVAL (mikroalbuminūrijas samazināšanās, lietojot valsartānu) pētījumā tika novērtēta albumīna izdalīšanās ar urīnu (*UAE- urinary albumin excretion*), lietojot valsartānu (80–160 mg/vienu reizi dienā), salīdzinot ar amlodipīnu (5–10 mg/vienu reizi dienā), 332 otrā tipa cukura diabēta pacientiem (vidējais vecums: 58 gadi; 265 vīrieši) ar mikroalbuminūriju (valsartāns: 58 µg/min; amlodipīns: 55,4 µg/min), normālu vai augstu asinsspiedienu un saglabātu nieru funkciju (asins kreatinīns < 120 µmol/l). 24 nedēļās, *UAE* (albumīna izdalīšanās ar urīnu) samazinājās ($p < 0,001$) par 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 līdz –19,1), lietojot valsartānu un apmēram par 3% (–1,7 µg/min; 95% TI: –5,6 līdz 14,9), lietojot amlodipīnu, lai gan asinsspiediena samazināšanās bija līdzīga abās grupās.

Diovan proteīnūrijas samazināšanas pētījumā (DROP) tika veikti turpmāki valsartāna efektivitātes pētījumi UAE samazināšanā 391 hipertensīviem pacientiem (asinsspiediens=150/88 mmHg) ar otrā tipa cukura diabētu, albuminūriju (vidēji=102 µg/min; 20-700 µg/min) un saglabātu nieru funkciju (vidējais seruma kreatinīns = 80 µmol/l). Pacienti tika randomizēti vienas no 3 valsartāna devu lietošanai (160, 320 un 640 mg/vienā reizi dienā) un ārstēti 30 nedēļas. Pētījuma mērķis bija noteikt optimālo valsartāna devu UAE samazināšanai hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem. 30. nedēļā tika konstatēts būtisks UAE procentuālais samazinājums par 36%, salīdzinot ar sākumstāvokli, lietojot valsartāna devu 160 mg (95% TI: 22 līdz 47%), un par 44%, lietojot valsartāna devu 320 mg (95% TI: 31 līdz 54%). Tika konstatēts, ka valsartāna deva 160-320 mg izraisa klīniski nozīmīgu UAE samazināšanos hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem.

Citi: renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem] un VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar cukura diabētu]) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoru.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Hipertensija (pediatriskiem pacientiem)

Valsartāna antihipertensīvā iedarbība pētīta četros nejaušinātos, dubultmaskētos pētījumos, kuros piedalījās 561 pediatriks pacients vecumā no 6 līdz mazāk nekā 18 gadiem un 165 pediatrikie pacienti vecumā no 1 līdz 6 gadiem. Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi, un aptaukošanās bija visbiežāk sastopamās blakusslimības, kas šajos pētījumos iesaistītajiem bērniem veicināja hipertensijas attīstību.

Klīniskā pieredze bērniem vecumā no 6 gadiem un vecākiem

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 261 pediatriks pacients vecumā no 6 līdz 16 gadiem ar hipertensiju, pacienti ar ķermeņa masu <35 kg saņēma 10, 40 vai 80 mg valsartāna tabletes dienā (zemas, vidējas un augstas devas), un pacienti ar ķermeņa masu ≥35 kg saņēma 20, 80 un 160 mg valsartāna tabletes dienā (zemas, vidējas un augstas devas). Pēc 2 nedēļām valsartāns samazināja gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu korelācijā ar lietoto devu. Kopumā valsartāna trīs devu līmeņi (zems, vidējs un augsts) būtiski samazināja sistolisko asinsspiedienu par attiecīgi 8, 10,

12 mm Hg, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pacientus atkārtoti randomizēja, no kuriem vienas grupas pacienti turpināja saņemt tādas pašas valsartāna devas, savukārt otras grupas pacientiem ārstēšanu nomainīja uz ārstēšanu ar placebo. Pacientiem, kuri turpināja lietot vidējas vai augstas valsartāna devas, sistoliskais asinsspiediens, kā jau bija paredzams, bija par -4 un -7 mm Hg zemāks nekā pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Pacientiem, kuri saņēma zemas valsartāna devas, sistoliskais asinsspiediens, kā jau bija paredzams, bija līdzīgs kā pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar placebo. Kopumā no devas atkarīgais valsartāna antihipertensīvais efekts bija līdzīgs visās demogrāfiskajās apakšgrupās.

Otrajā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 300 pediatrikie pacienti vecumā no 6 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar hipertensiju, pacientus, kuri atbilda pētījuma kritērijiem, randomizēja divās grupās, lai saņemtu valsartāna vai enalaprilu tabletes 12 nedēļas. Bērni ar ķermeņa masu no ≥ 18 kg līdz <35 kg saņēma 80 mg valsartāna vai 10 mg enalaprilu; bērni ar ķermeņa masu no ≥ 35 kg un <80 kg saņēma 160 mg valsartāna vai 20 mg enalaprilu; bērni ar ķermeņa masu virs ≥ 80 kg saņēma 320 mg valsartāna vai 40 mg enalaprilu. Sistoliskā asinsspiediena samazinājums bija līdzīgs pacientiem, kuri saņēma valsartānu (15 mmHg) un enalaprilu (14 mmHg) (pietiekamas efektivitātes p-vērtība $<0,0001$). Pēc valsartāna un enalaprilu lietošanas ieguva stabilus diastoliskā asinsspiediena samazinājuma rezultātus: attiecīgi 9,1 mmHg un 8,5 mmHg.

Trešajā, atklāta tipa klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 150 pediatrikie pacienti ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem, pacienti, kuri atbilda pētījuma kritērijiem (sistoliskais AS ≥ 95 .percentiles vecumam, dzimumam un garumam), saņēma valsartānu 18 mēnešu garumā, lai izvērtētu tā drošumu un panesamību. No 150 pacientiem, kuri piedalījās šajā pētījumā, 41 pacients vienlaikus saņēma arī antihipertensīvos līdzekļus. Sākuma un uzturošās devas pacientiem bija noteiktas atbilstoši ķermeņa masas kategorijai. Pacienti ar ķermeņa masu no ≥ 18 līdz <35 kg, no ≥ 35 līdz <80 kg un no ≥ 80 līdz <160 kg saņēma 40 mg, 80 mg un 160 mg un attiecīgi pēc vienas nedēļas devas tika titrētas uz 80 mg, 160 mg un 320 mg. Vienai pusei pacientu, kas tika iekļauti pētījumā (50,0%, $n=75$) bija HNS, no kuriem 29,3% (44) pacientu bija HNS 2. stadijā (GFĀ 60 – 89 ml/min/1,73m²) vai 3. stadijā (GFĀ 30 – 59 ml/min/1,73m²). Vidējais sistoliskā asinsspiediena samazinājums bija 14,9 mmHg visiem pacientiem (sākotnēji 133,5 mmHg), 18,4 mmHg pacientiem ar HNS (sākotnēji 131,9 mmHg) un 11,5 mmHg pacientiem bez HNS (sākotnēji 135,1 mmHg). Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza vispārēju AS kontroli (abu sistolisko un diastolisko AS <95 .percentiles) bija nedaudz augstāks HNS grupā (79,5%) salīdzinājumā ar grupu, kurā nebija HNS pacientu (72,2%).

Klīniskā pieredze bērniem vecumā līdz 6 gadiem

Veikti trīs klīniskie pētījumi ar 291 pacientu vecumā no 1 līdz 5 gadiem. Šajos pētījumos netika iekļauti bērni vecumā līdz 1 gadam.

Pirmajā pētījumā ar 90 pacientiem atbildes reakcija uz devu netika pierādīta, bet otrajā pētījumā ar 75 pacientiem augstākas valsartāna devas tika saistītas ar lielāku asinsspiediena samazinājumu.

Trešais pētījums bija 6 nedēļu nejaušināts dubultmaskēts pētījums, lai novērtētu valsartāna atbildes reakciju uz devu 126 bērniem vecumā no 1 līdz 5 gadiem ar hipertensiju, ar vai bez HNS, kas tika randomizēti saņemt vai nu 0,25 mg/kg, vai 4 mg/kg ķermeņa svara. Rezultātā vidējā sistoliskā asinsspiediena (VSAS)/vidējā diastoliskā asinsspiediena (VDAS) samazinājums ar 4,0 mg/kg valsartāna salīdzinājumā ar 0,25 mg/kg valsartāna bija attiecīgi 8,5/6,8 mmHg un 4,1/0,3 mmHg; ($p=0,0157/p<0,0001$). Līdzīgi HNS apakšgrupa arī uzrādīja VSAS/VDAS samazinājumu ar 4,0 mg/kg valsartāna salīdzinājumā ar 0,25 mg/kg valsartāna (9,2/6,5 mmHg pret 1,2/+1,3 mmHg).

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no prasības iesniegt Diovan klīnisko pētījumu rezultātus no visām pediatrikām apakšgrupām ar sirds mazspējas un sirds mazspējas pēc neseno pārciesta miokarda infarkta pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktā informāciju par lietošanu pediatrikiem pacientiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas viena paša valsartāna lietošanas, maksimālā valsartāna plazmas koncentrācija tiek sasniegta 2–4 stundās, lietojot tabletes, un 1–2 stundās, lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Vidējā aritmētiskā absolūtā biopieejamība ir 23% un 39%, lietojot attiecīgi tablešu un šķīduma zāļu formu. Valsartāna sistēmiskā iedarbība un maksimālā plazmas koncentrācija ir aptuveni 1,7 reizes un 2,2 reizes lielāka šķīdumam, salīdzinot ar tabletēm.

Pārtika samazina valsartāna plazmas koncentrācijas zemlīknes laukumu (AUC) par apmēram 40% un maksimālo plazmas koncentrāciju ($C_{\max}$) par apmēram 50%, kaut arī apmēram 8 h pēc lietošanas valsartāna plazmas koncentrācijas ir līdzīgas grupās, kas lietoja valsartānu tukšā dūšā un ēšanas laikā. Tomēr šī AUC samazināšanās nav saistīta ar klīniski nozīmīgu terapeitiskā efekta samazināšanos, tāpēc valsartānu var lietot gan tukšā dūšā, gan arī ēšanas laikā.

Izkliede

Valsartāna statistiskais izkļiedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 17 litri, kas liecina, ka valsartāns audos plaši neizkļiedējas. Valsartāns izteikti saistās ar seruma olbaltumiem (94–97%), galvenokārt seruma albumīnu.

Biotransformācija

Valsartāns netiek biotransformēts lielā apjomā, jo tikai aptuveni 20% devas konstatēti metabolītu veidā. Hidroksimetabolīts konstatēts plazmā, zemā koncentrācijā (mazāk kā 10% no valsartāna AUC). Šis metabolīts ir farmakoloģiski neaktīvs.

Eliminācija

Valsartānam novēro multieksponeenciālu sabrukšanas kinētiku ($t_{1/2\alpha} < 1$ stundu un $t_{1/2\beta}$ apmēram 9 stundas). Valsartāns tiek eliminēts galvenokārt, izdaloties ar žulti izkārnījumos (aptuveni 83% devas) un caur nierēm ar urīnu (aptuveni 13% devas), galvenokārt nemainītu zāļu veidā. Pēc intravenozas ievades valsartāna plazmas klīrenss ir aptuveni 2 l/h, un tā nieru klīrenss ir 0,62 l/h (aptuveni 30% no kopējā klīrensa). Valsartāna pusperiods ir 6 stundas.

Īpašas pacientu populācijas

Nieru darbības traucējumi

Kā varētu sagaidīt no minētā savienojuma darbības, kur tikai 30% no kopējā plazmas klīrensa veido nieru klīrenss, nav novērota korelācija starp nieru funkciju un valsartāna sistēmisko iedarbību. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas korekcija (kreatinīna klīrenss > 10 ml/min). Pašlaik nav pieredzes par drošu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 10 ml/min un pacientiem, kuri pārcietuši dialīzi, tādējādi valsartānu šiem pacientiem nepieciešams lietot piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Valsartāna saistība ar plazmas olbaltumvielām ir augsta, tāpēc maz ticams, ka to varētu izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Ap 70% no absorbētā valsartāna daudzuma izdalās ar žulti, galvenokārt neizmainītā veidā. Valsartāns netiek pakļauts izteiktai biotransformācijai. Divkārsa zemlīknes koncentrācija (AUC) tika novērota pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem. Tomēr, netika novērota korelācija pacientiem starp aknu disfunkcijas pakāpi un valsartāna plazmas koncentrāciju. Diovan nav pētīts pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pētījumā, kurā piedalījās 26 pacienti (vecumā no 1 līdz 16 gadiem) ar hipertensiju un kuri saņēma vienu valsartāna suspensijas devu (vidēji: 0,9 līdz 2 mg/kg, ar maksimālo devu 80 mg), valsartāna klīrenss (litri/h/kg) bija līdzīgs visās vecuma grupās no 1 līdz 16 gadiem un bija salīdzināms ar datiem no pieaugušo pacientu grupas, kurā pacienti saņēma tādu pašu zāļu formu (skatīt „Uzsūkšanās” 5.2. apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Zāļu lietošana pediatriem pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min un pediatriem pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav pētīta, tādēļ šiem pacientiem nav ieteicams lietot valsartānu. Pediatriem pacientiem ar kreatinīna klīrensu >30 ml/min devas korekcija nav nepieciešama. Rūpīgi jākontrolē nieru funkcijas un kālija līmenis serumā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām, lietojot mātītei toksisko devu (600 mg/kg/dienā) grūtniecības pēdējā trimestra un laktācijas periodā, pēcnācējiem tika konstatēta nedaudz samazināta dzīvildze, mazāks svara pieaugums un neliela attīstības aizkavēšanās (vēlāka ausu gliemežnīcu un ārējā dzirdes kanāla atvēršanās) (skatīt 4.6. apakšpunktu). Šīs žurkām izmantotās devas (600 mg/kg/dienā) apmēram 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m² (aprēķinos izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Ne-klīniskajos drošuma pētījumos lielas valsartāna devas (200 līdz 600 mg/kg ķermeņa masas) žurkām izraisīja sarkano asinsķermenīšu rādītāju (eritrocītu, hemoglobīna, hematokrīta) samazināšanos un nieru hemodinamikas izmaiņas (nedaudz palielinātu plazmas urīnvielas koncentrāciju un nieru urīnvadu hiperplāziju un bazofiliju tēviņiem). Šīs žurkām izmantotās devas (200 un 600 mg/kg/dienā) apmēram 6 un 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m² (aprēķinos izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Līdzīgas devas lietojot pērtiķiem, tika konstatētas līdzīgas, tomēr smagākas izmaiņas, īpaši nierēs, kur izmaiņu rezultātā attīstījās nefropātija, kas izraisīja palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju. Abām sugām tika novērota nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofija. Tika secināts, ka visas izmaiņas izraisīja valsartāna farmakoloģiskā iedarbība, kas, īpaši pērtiķiem, radīja ilgstošu hipotensiju. Lietojot ārstnieciskās devas cilvēkiem, netika novērota saistība ar nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju.

Pediātriskā populācija

Jaundzimušām/jaunām žurkām (no 7 līdz 70 dienai pēc dzimšanas) valsartāna 1 mg/kg/dienā devas (kas ir aptuveni 10-35% no maksimāli ieteicamās devas bērniem 4 mg/kg/dienā pamatojoties uz sistēmisko iedarbību) iekšķīga lietošana izraisīja pastāvīgus un neatgriezeniskus nieru bojājumus. Iepriekš aprakstītās atrades norāda uz pastiprinātu angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoru un angiotensīna II tipa 1 blokatoru farmakoloģisko efektu, un šāda iedarbība novērota, ja žurkas ārstēja pirmo 13 dienu laikā pēc dzimšanas. Šis periods sakrīt ar 36 nedēļu grūtniecības periodu cilvēkiem, kas atsevišķos gadījumos var pagarināties līdz 44 nedēļām. Pētījumā jaunām žurkām valsartāna devas lietoja līdz 70. dienai, un nevar izslēgt valsartāna ietekmi uz nieru nobriešanu (postnatālā perioda 4.-6. nedēļa). Funkcionāla nieru nobriešana ir aktīvs process cilvēka pirmā dzīves gada laikā. Līdz ar to nevar izslēgt klīniski nozīmīgu valsartāna ietekmi uz bērniem vecumā <1 gadam, tomēr preklīniskie dati neliecina par drošuma risku bērniem vecākiem par 1 gadu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze

Metilparahidroksibenzoāts (E218)

Kālija sorbāts

Poloksamērs (188)

Citronskābe

Nātrija citrāts

Mākslīgā melleņu aromātviena (538926 C)

Propilēnglikols (E1520)

IA/209

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Pēc pudeles pirmreizējas atvēršanas to drīkst uzglabāt 3 mēnešus temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

180 ml dzintarkrāsas III klases stikla pudele ar baltu bērnam neatveramu polipropilēna vāciņu, polietilēna aizsargpārklājumu un dzeltenu vai bezkrāsainu drošības gredzenu. Iepakojums satur arī vienu dozēšanas sistēmu, ko veido viena 5 ml polipropilēna šļirce perorālai ievadīšanai, viens iespiežams pudeles adapters un viens 30 ml polipropilēna mērkausiņš. Iepakojuma lielums: 1 pudele, kas satur 160 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SIA Novartis Baltics
Gustava Zemgala gatve 76,
LV-1039, Rīga
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

10-0320

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 16. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 4. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2023