

## 1. IME ZDRAVILA

Valcatuna 320 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana.

Pomožne snovi:

Valcatuna 320 mg filmsko obložene tablete:

Ena tableta vsebuje

sorbitol ..... 37,0 mg

laktoza ..... 4,3 mg

natrij ..... 1,28 mg (0,06 mmol)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Valcatuna 320 mg filmsko obložene tablete: podolgovate, z zarezo na eni strani, sivkasto-vijolične filmsko obložene tablete.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek zdravila Valcatuna je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, se lahko odmerek zveča na 160 mg in na največ 320 mg.

Zdravilo Valcatuna se lahko uporablja z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Dodajanje diuretika, kot je hidroklorotiazid, pri teh bolnikih še bolj zniža krvni tlak.

Način uporabe

Zdravilo Valcatuna se lahko uporablja neodvisno od obrokov. Zdravilo je treba jemati z vodo.

## Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

### Okvara ledvic

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

### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg.

Zdravilo Valcatuna je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Valcatuna pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Hiperkaliemija

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

### 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 valsartanom pride do simptomatske hipotenzije.

Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z valsartanom odpraviti, na primer z zmanjšanjem odmerka diuretika.

### Stenoza ledvične arterije

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

Kratkotrajna uporaba valsartana pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročila pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracije kreatinina v serumu ali dušika sečnine v krvi (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 priporočljivo spremljanje ledvične funkcije.

### Presaditev ledvic

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

### Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z valsartanom, saj njihov reninangiotenzinski 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*).

### Moteno delovanje ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati. Trenutno ni izkušenj za varno uporabo pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Okvara jeter

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

### Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### 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 s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Ker je valsartan antagonist angiotenzina II, se ne da izključiti, da je uporaba valsartana lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

### **Opozorilo o pomožnih snovi:**

To zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, obliko zmanjšane aktivnosti laktaze (insuficienca opažene v nekaterih populacijah Laponia) ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba ni priporočena

### Litij

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

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, 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, z acetilsalicilno kislino >3 g/dan) in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili(NSAIDs)

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil 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.

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, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

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

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

Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

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

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

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

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba valsartana 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.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

#### 4.8 Neželeni učinki

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

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

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

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ );

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ );

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ );

zelo redki ( $< 1/10.000$ ),

neznano (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

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
neznana	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija, trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
neznana	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
občasni	vrtočlavica
<b>Žilne bolezni</b>	
neznana	vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
občasni	kašelj
<b>Bolezni prebavil</b>	
Občasni	bolečine v trebuhu

<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
neznana	angioedem, izpuščaj, srbenje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Neznana	mialgija
<b>Bolezni sečil</b>	
neznana	odpoved ali okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
občasni	utrujenost

Varnostni profil iz kontroliranih kliničnih študij pri 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. Neželene učinki, ki so se pojavljali pri bolnikih po miokardnem infarktu in/ali srčnim popuščanjem, so navedeni spodaj:

- Po miokardnem infarktu in/ali pri srčnem popuščanju

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
neznana	trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
neznana	preobčutljivost vključno s serumsko boleznijo
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
občasni	hiperkaliemija
neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
občasni	sinkopa, glavobol
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
občasni	vertoglavica
<b>Srčne bolezni</b>	
občasni	odpoved srca
<b>Žilne bolezni</b>	
pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
neznana	vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
občasni	kašelj
<b>Bolezni prebavil</b>	
občasni	navzea, diareja
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
občasni	angioedem
neznana	izpuščaj, pruritus
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema</b>	
neznana	mialgija
<b>Bolezni sečil</b>	

pogosti	odpoved in okvara ledvic
občasni	akutna ledvična odpoved, zvišana raven kreatinina v serumu
neznana	zvečanje dušik sečnine v krvi
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
občasni	astenija, utrujenost

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Simptomi

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

##### Zdravljenje

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

Po prevelikem odmerku, naj bolniki prejemajo zadostno količino aktivnega oglja.

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

Ni verjetno, da bi se valsartan lahko izločil s hemodializo zaradi svoje močne vezave na proteine v plazmi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT1, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT1 z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrite receptorje podvrste AT2, ki, kot kaže, izravnajo 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 razkroja bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejemali valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejemali 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 prejemali tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ( $p < 0,05$ ).

## Hipertenzija

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

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

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

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urinu. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (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) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 µg/min; 95 % IZ: -5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija:

Po peroralni uporabi samo valsartana doseže ta najvišjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. 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 se valsartan lahko daje 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 presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

#### Izločanje:

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ura in  $t_{1/2\beta}$  približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem preko žolča z blatom (približno 83 % odmerka) in preko ledvic z urinom (približno 13 % odmerka), vecinota 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

##### Starejši bolniki

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen.

##### 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 sistemsko izpostavljenostjo valsartanu. Zato pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati (očistek kreatinina  $> 10$  ml/min). Trenutno ni izkušenj o varni uporabi pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 10$  ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker pa je valsartan v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

##### Okvara jeter

Okrog 70 % absorbiranega odmerka se izloči z žolčem, vecinoma v obliki nespremenjene spojine. Biološka transformacija valsartana ni obsežna. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitve izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih z hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.4) niso izvedli.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

Pri podganah so odmerki, toksični za mater, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, 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  $\text{mg}/\text{m}^2$  (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirocitov, 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 priporočenega odmerka za ljudi na osnovi  $\text{mg}/\text{m}^2$  (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 ravnih 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.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)  
sorbitol (E-420)  
magnezijev karbonat (E 504)  
predgelirani koruzni škrob  
povidon K-25 (E 1201)  
natrijev stearilfumarat  
natrijev lavrilsulfat  
krosповidon tipa A (E 1202)

#### Filmska obloga

laktoza monohidrat  
hipromeloza (E 464)  
titanov dioksid (E 171)  
makrogol  
rumeni železov oksid (E 172)  
rjavi železov oksid (E 172)  
indigotin (E 132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

1 leto

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija.

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Gran Via Carlos III, 98, 7. nadstropje  
08028 Barcelona, Španija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-48/11

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

06.01.2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

03.12.2009