

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Beval 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Beval 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana.

Pomožne snovi:

Ena Beval 80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 42,22 mg laktoze monohidrata in 0,252 mg lecitina (vsebuje sojino olje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete Beval 80 mg: roza, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete premera 8 mm z razdelilno zarezo na obeh straneh in oznako "V" na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Nedavni miokardni infarkt

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

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja v primerih, ko ni mogoče uporabiti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali kot dodatno zdravljenje poleg zaviralcev ACE, ko ni mogoče uporabiti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Priporočeni začetni odmerek zdravila Beval je 80 mg enkrat na dan. Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih, največji antihipertenzivni učinek pa nastopi po 4 tednih. Bolnikom, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek zvišati na 160 mg do največ 320 mg.

Zdravilo Beval se lahko uporablja tudi skupaj z drugimi antihipertenzivnimi učinkovinami. Z

od dajanjem diuretika kot je hidroklorotiazid je mogoče doseči nadaljnje znižanje krvnega tlaka.

Nedavni miokardni infarkt

Zdravljenje se lahko pri klinično stabilnih bolnikih začne že 12 ur po miokardnem infarktu. Po začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan je treba odmerek valsartana v naslednjih nekaj tednih postopno zvišati na 40 mg, 80 mg in 160 mg dvakrat na dan. Za začetni odmerek je na voljo 40-miligramska deljiva tableta. Najvišji ciljni odmerek je 160 mg dvakrat na dan. Na splošno je priporočljivo, da bolniki v dveh tednih po uvedbi zdravila dosežejo raven odmerka 80 mg dvakrat na dan in da največji ciljni odmerek 160 mg dvakrat na dan dosežejo po treh mesecih, glede na bolnikovo prenašanje. Če pride do simptomatske hipotenzije ali ledvične disfunkcije, je treba razmisliti o znižanju odmerka.

Valsartan je mogoče uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zdravili po miokardnem infarktu, na primer s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, statini in diuretiki. Sočasna uporaba zaviralcev ACE ni priporočljiva (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Pregled bolnikov z miokardnim infarktoma v anamnezi mora vedno vsebovati tudi oceno ledvične funkcije.

Srčno popuščanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Beval je 40 mg dvakrat na dan. Večanje odmerka na 80 mg in 160 mg dvakrat na dan mora potekati v vsaj dvotedenskih intervalih do največjega odmerka, glede na to, kako bolnik odmerjanje prenaša. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov sočasno uporabljenih diuretikov. Največji dnevni odmerek, ki so ga uporabili v kliničnih preskušanjih, je bil 320 mg v razdeljenih odmerkih.

Valsartan je mogoče uporabljati skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

Način uporabe

Zdravilo Beval je mogoče uporabljati neodvisno od obrokov. Zdravilo je treba jemati z vodo.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

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 Beval 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 Beval pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za valsartan, sojino olje, arašidovo olje ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1)
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Pri sočasni uporabi dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (heparina in podobnih zdravil), je potrebna previdnost, pri tem pa je treba pogosto določati koncentracijo kalija.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri tistih, ki dobivajo visoke odmerke diuretikov, lahko po uvedbi zdravljenja z valsartanom v redkih primerih pride do simptomatske hipotenzije.

Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Beval, na primer z znižanjem odmerka diuretika.

Stenoza ledvične arterije

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

Kratkotrajno dajanje valsartana dvanajstim bolnikom z renovaskularno hipertenzijo zaradi enostranske stenoze ledvične arterije ni povzročilo nobenih pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, koncentracij kreatinina v serumu ali dušika sečnine v krvi (*blood urea nitrogen* - BUN). Ker pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, zvišajo koncentracije dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, je priporočeno spremljati delovanje ledvic.

Presaditev ledvic

Zaenkrat ni na voljo nobenih izkušenj glede varnosti uporabe valsartana pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvice.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom ne smejo uporabljati valsartana, ker renin-angiotenzin-aldosteronski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z aortno stenozo, mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Okvara ledvic

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki imajo očistek kreatinina večji od 10 ml/min, ni treba prilagajati odmerjanja. 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 zdravilo Beval 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).

Nedavni miokardni infarkt

Izboljšanja kliničnih koristi pri sočasni uporabi kaptoprila in valsartana niso dokazali, pač pa je bilo tveganje za neželene učinke večje kot pri zdravljenju z vsakim zdravilom posebej (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Zato sočasna uporaba kombinacije valsartana in zaviralca ACE ni priporočljiva.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom po miokardnem infarktu je potrebna previdnost. Pregled bolnikov po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

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

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporaba trojne kombinacije zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in zdravila Beval ni pokazala kliničnih koristi (glejte poglavje 5.1). Kaže, da ta kombinacija povečuje tveganje za neželene učinke, zato ni priporočena.

Pri uvajanju zdravljenja bolnikom s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2). Uporaba valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosto povzroči določeno znižanje krvnega tlaka, vendar zaradi vztrajne simptomatske hipotenzije običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja, če bolnik uporablja zdravilo v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

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, ni mogoče izključiti, da je uporaba valsartana lahko povezana z okvaro delovanja ledvic.

Intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze in malabsorpcija glukoze/galaktoze

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

Lecitin

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

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 priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, 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 priporočeno 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 privede do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic in

zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena 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 izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci angiotenzina nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

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

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

Dojenčke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, jemanje tega zdravila med dojenjem ni priporočljivo. Svetuje se uporaba drugega zdravila z boljšim profilom varnosti pri uporabi med dojenjem, še posebej če gre za 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 in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da lahko pride do omotičnosti ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

V kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih s hipertenzijo je bila pogostnost vseh neželenih dogodkov skupaj primerljiva s tisto pri placebo in v skladu s farmakologijo valsartana. Pogostnost neželenih dogodkov ni kazala nikakršne povezave z velikostjo odmerka ali s trajanjem zdravljenja in ni bila povezana 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 ($< 1/10.000$), vključno s posamičnimi poročili. 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
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vertoglavica
Žilne bolezni	
neznana	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
Občasni	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu
Bolezni kože in podkožja	
neznana	angioedem, 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

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

- **Po miokardnem infarktu in/ali pri srčnem popuščanju**

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
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost, ortostatska omotičnost
občasni	sinkopa, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vrtočlavica
Srčne bolezni	
občasni	popuščanje srca
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
neznana	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
občasni	navzea, diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana	zvišane vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	
občasni	angioedem
neznana	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 ravni dušika sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija, utrujenost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje zdravila Beval lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi do motenj zavesti, cirkulatornega kolapsa in/ali šoka.

Zdravljenje

Zdravljenje je odvisno od časa zaužitja zdravila ter od vrste in izrazitosti simptomov, pri čemer je najbolj pomembna stabilizacija krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti v ležeč položaj in ustrezno popraviti volumen krvi. Ni verjetno, da bi se valsartan lahko izločil s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na podvrsto receptorjev AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Povečana koncentracija angiotenzina II v plazmi po zavrtju receptorjev AT₁ z valsartanom lahko stimulira nezavrtne receptorje AT₂, ki, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT₁.

Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁. Njegova afiniteta za receptorje AT₁ je veliko večja (približno 20.000-krat) 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 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 primerjali valsartan z zaviralcem ACE, je bila incidenca suhega kašlja značilno ($p < 0,05$) nižja pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, kot pri tistih, ki so bili zdravljeni z zaviralcem ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %). V klinični študiji z bolniki, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je bila incidenca kašlja 19,5 % pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, in 19,0 % pri tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, v primerjavi s 68,5 % pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Hipertenzija

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

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po zaužitju 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 do znižanja krvnega tlaka pride v 2 tednih, do največjega učinka pa v 4 tednih in ta se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Nenadna ukinitve valsartana ni bila povezana s povratno hipertenzijo ali drugimi neželenimi kliničnimi dogodki.

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 (*urinary albumin excretion* - UAE) 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 znižanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji zmanjševanja proteinurije z valsartanom (DROP) 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.

Nedavni miokardni infarkt

Študija VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna, dvojno slepa študija pri 14.703 bolnikih z akutnim miokardnim infarktom in znaki, simptomi ali rentgenološkimi izvidi kongestivnega popuščanja srca in/ali znaki sistolične disfunkcije

levega prekata (ki se je kazala z iztisnim deležem $\leq 40\%$ pri radionukleotidni ventrikulografiji ali $\leq 35\%$ pri ehokardiografiji ali kontrastni ventrikularni angiografiji). Bolniki so bili v obdobju od 12 ur do 10 dni po nastopu simptomov miokardnega infarkta naključno razvrščeni v skupine, ki so nato prejemale valsartan, kaptopril ali obe zdravili. Povprečno trajanje zdravljenja je bilo dve leti. Primarni cilj opazovanja je bil čas do smrti (umrljivost iz vseh vzrokov).

Valsartan je bil pri zmanjševanju umrljivosti iz vseh vzrokov po miokardnem infarktu enako učinkovit kot kaptopril. Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna v skupinah, ki so se zdravile z valsartanom (19,9 %), kaptoprilom (19,5 %) ali kombinacijo valsartana in kaptoprila (19,3 %). Sočasna uporaba kaptoprila in valsartana ni prinesla dodatnih koristi v primerjavi z uporabo samo kaptoprila.

Valsartan in kaptopril se nista razlikovala v umrljivosti iz vseh vzrokov glede starosti, spola, rase, predhodnega zdravljenja ali osnovne bolezni. Poleg tega je valsartan podaljšal čas do kardiovaskularne smrti in zmanjšal kardiovaskularno umrljivost ter pogostnosti hospitalizacije zaradi popuščanja srca, recidiva miokardnega infarkta, zastoja srca z uspešnim oživljanjem in možganske kapi, ki ni smrtna (sekundarni sestavljen cilj opazovanja).

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

Glede umrljivosti iz vseh vzrokov, kardiovaskularne umrljivosti ali obolevnosti ni bilo razlike med sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta skupaj s kombinacijo valsartana in kaptoprila in med uporabo samo valsartana ali samo kaptoprila. Ne glede na to, katero raziskovano zdravilo so prejemali bolniki, je bila umrljivost manjša v skupini bolnikov, ki so prejemali antagonist adrenergičnih receptorjev beta, kar kaže na ohranjanje znanih koristnih učinkov antagonistov adrenergičnih receptorjev beta pri tej populaciji v celotnem obdobju študije.

Srčno popuščanje

Val-HeFT je bila randomizirana, kontrolirana, multinacionalna klinična študija valsartana v primerjavi s placebom glede obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih s popuščanjem srca razredov II (62 %), III (36 %) in IV (2 %) po NYHA razvrstitvi, ki so prejemali običajno zdravljenje in so imeli iztisni delež levega prekata manj kot 40 % ter notranji diastolični premer levega prekata večji od 2,9 cm/m². Osnovno zdravljenje je vključevalo zaviralce ACE (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) in antagonist adrenergičnih receptorjev beta (36 %). Spremljanje bolnikov je v povprečju trajalo skoraj dve leti. Povprečni dnevni odmerek valsartana v študiji Val-HeFT je bil 254 mg. Študija je imela dva primarna cilja opazovanja: umrljivost iz vseh vzrokov (čas do smrti) in cilj opazovanja, sestavljen iz umrljivosti in obolevnosti zaradi popuščanja srca (čas do prvega bolezenskega dogodka), opredeljen kot smrt, zastoj srca z oživljanjem, sprejem v bolnišnico zaradi popuščanja srca ali intravensko dajanje inotropnih ali vazodilatacijskih zdravil štiri ure ali dlje brez sprejema v bolnišnico.

Umrljivost iz vseh vzrokov je bila podobna ($p=NS$) v skupini z valsartanom (19,7 %) in s placebom (19,4%). Poglavitna korist je bilo 27,5-odstotno (95 % IZ: 17 do 37 %) zmanjšanje tveganja glede časa do prvega sprejema v bolnišnico zaradi popuščanja srca (13,9 % v primerjavi z 18,5 %). Opazili so rezultate v korist placeba (sestavljena umrljivost in obolevnost je bila 21,9 % pri placebo v primerjavi s 25,4 % v skupini z valsartanom) v primerjavi s kombinacijo treh zdravil: zaviralca ACE, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in valsartana.

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

Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralec ACE brez antagonist adrenergičnih receptorjev beta, je bila umrljivost iz vseh vzrokov podobna ($p = NS$) v skupini z valsartanom (21,8 %) in s placebom (22,5

%). Tveganje glede sestavljene umrljivosti in obolevnosti je bilo z valsartanom značilno manjše za 18,3 % (95 % IZ: 8% do 28%) v primerjavi s placebom (31,0% v primerjavi z 36,3%).

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

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 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 prestreči v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksi presnovka (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.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar 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.

Jetrna okvara

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja 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 (nepirasel 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 nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirotocitov, 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 mg/m^2 (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so podobni odmerki povzročili podobne, a bolj izrazite spremembe, še posebno na ledvicah, kjer so se spremembe razvile do nefropatije, zaradi katere je prišlo do zvišanih vrednosti sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerularnih 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 jukstaklomerularnih celic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premrežen natrijev karmelozat

povidon K29-K32

smukec

magnezijev stearat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga
polivinil alkohol
makrogol 3350
smukec
lecitin (vsebuje sojino olje) (E322)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta za tablete v pretisnih omotih iz PVC/PE/PVDC-Al
3 leta za tablete v polietilenskih vsebnikih

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC-Al: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Polietilenski vsebniki: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC-Al
Velikosti pakiranja: 7, 14, 28, 56, 98 in 280 filmsko obloženih tablet
Polietilenski vsebnik (securitainer, PE):
Velikosti pakiranja: 7, 14, 28, 56, 98 in 280 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2500/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

24.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.06.2009