

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Desart 80 mg filmom obložene tablete  
Desart 160 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Desart 80 mg filmom obložena tableta sadrži 80 mg valsartana.  
Jedna Desart 160 mg filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Desart 80 mg filmom obložena tableta sadrži 1,1 mg laktoza hidrata i 9,3 mg sorbitola.  
Jedna Desart 160 mg filmom obložena tableta sadrži 2,2 mg laktoza hidrata i 18,5 mg sorbitola.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Desart 80 mg filmom obložene tablete su cilindrične, filmom obložene tablete ružičaste boje, s urezom na jednoj strani, promjera 8,1 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Desart 160 mg filmom obložene tablete su cilindrične, filmom obložene tablete žuto smeđe boje, s urezom na jednoj strani, promjera 11,1 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Hipertenzija*

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba te hipertenzije u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina.

##### *Nedavni infarkt miokarda*

Liječenje klinički stabilnih odraslih bolesnika sa simtomatskim zatajenjem srca ili asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula nakon nedavnog infarkta miokarda. Liječenje započinje 12 sati do 10 dana nakon infarkta miokarda (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

##### *Zatajenje srca*

Liječenje odraslih bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca kada se ACE inhibitori ne podnose ili u bolesnika s intolerancijom na beta blokatore kao dodatna terapija uz ACE inhibitore kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne mogu koristiti (vidjeti dijelove 4.2., 4.4., 4.5. i 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Hipertenzija*

Preporučena početna doza Desarta je 80 mg jedanput na dan. Antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinci postižu se unutar 4 tjedna. U nekih bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka doza se može povećati do 160 mg, odnosno najviše do 320 mg. Desart se također može primjenjivati u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.). Dodavanje diuretika (npr. hidrokloriazida) u tih će bolesnika dodatno sniziti krvni tlak.

#### *Nedavni infarkt miokarda\**

U klinički stabilnih bolesnika s liječenjem se može započeti već 12 sati nakon infarkta miokarda. Nakon početne doze od 20 mg dva puta na dan, tijekom idućih nekoliko tjedana, dozu valsartana treba titrirati do 40 mg, 80 mg ili 160 mg dva puta na dan.

Najveća preporučena doza je 160 mg dva puta na dan.

Općenito se preporučuje da se doza Desarta od 80 mg dva puta na dan postigne dva tjedna nakon početka liječenja, a da se najveća preporučena doza od 160 mg dva puta na dan postigne za tri mjeseca, ovisno o tome kako bolesnik podnosi lijek. Ako se javi simptomatska hipotenzija ili oštećenje funkcije bubrega, treba razmotriti potrebu smanjenja doze.

Desart se može primjenjivati u bolesnika liječenih s drugim lijekovima za liječenje infarkta miokarda (npr. tromboliticima, acetilsalicilnom kiselinom, beta blokatorima, statinima i diureticima). Kombinacija s ACE-inhibitorima se ne preporučuje (Vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.).

Prilikom procjene stanja bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda, uvijek treba ocijeniti i funkciju bubrega.

\* Najmanja doza valsartana koja se može postići (dijeljenjem tablete od 80 mg) je 40 mg. Ove tablete se ne smiju dijeliti na četvrtine jer nije sigurno postiže li se time odgovarajuća količina lijeka. Početnu dozu lijeka od 20 mg dvaput na dan moguće je postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži valsartan u potrebnoj dozi (djeljiva tableta od 40 mg).

#### *Zatajenje srca*

Preporučena početna doza valsartana je 40 mg dva puta na dan. Titriranje doze do 80 mg, odnosno 160 mg, dvaput dnevno, treba provesti tako da se doza do one najveće povećava u intervalima od najmanje dva tjedna, ovisno o tome kako bolesnik podnosi lijek. Potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno korištenih diuretika. Najveća dnevna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 320 mg u podijeljenim dozama.

Valsartan se može primjenjivati s drugim terapijama za zatajenje srca. Međutim, trostruka kombinacija ACE inhibitora, valsartana i beta blokatora ili diuretika koji štedi kalij se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.). Ocjenjivanje stanja bolesnika sa zatajenjem srca uvijek mora uključivati procjenu bubrežne funkcije.

#### *Dodatne informacije o posebnim populacijama*

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U odraslih bolesnika s klirensom kreatinina >10 ml/min nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg. Valsartan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom i u bolesnika s kolestazom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

## *Pedijatrijska populacija*

### Pedijatrijska hipertenzija

#### Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 18 godina

Početa doza je 40 mg (pola tablete od 80 mg) jednom dnevno za djecu težine ispod 35 kg te 80 mg jednom dnevno za djecu težine 35 kg i više. Dozu treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka. Za najveće doze koje su bile ispitivane u kliničkim ispitivanjima vidjeti tablicu u nastavku. Doze više od navedenih nisu bile ispitivane pa se stoga ne preporučuju.

Težina	Najveća doza ispitivana u kliničkim ispitivanjima
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

#### Djeca mlađa od 6 godina

Dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8., 5.1. i 5.2. Međutim, sigurnost i djelotvornost valsartana u djece u dobi od 1 do 6 godina nisu utvrđene.

#### Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 18 godina s oštećenjem bubrega

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min te u pedijatrijskih bolesnika na dijalizi nije bila ispitivana, stoga se primjena valsartana ne preporučuje u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina >30 ml/min. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 18 godina s oštećenjem jetre

Kao i u odraslih osoba, valsartan je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom te u bolesnika s kolestazom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.). Postoje ograničena klinička iskustva s valsartanom u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. U tih bolesnika doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg.

#### Zatajenje srca i nedavni infarkt miokarda u djece

Desart se ne preporučuje za liječenje zatajenja srca ili nedavnog infarkta miokarda u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

#### Način primjene

Desart tablete se mogu uzimati neovisno o jelu. Tablete treba uzeti s tekućinom.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- istodobna primjena Desarta s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Hiperkalijemija*

Istodobna primjena s nadmjescima kalija, dureticiama koji štede kalij, nadomjescima soli koji sadržavaju kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razinu kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Potrebno je prema potrebi kontrolirati razinu kalija.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Trenutno ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina <10 ml/min i

bolesnika na dijalizi, stoga je valsartan potrebno oprezno primjenjivati u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina >10 ml/min (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, valsartan treba primjenjivati s oprezom. (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.)

#### *Bolesnici s manjkom natrija i/ili hipovolemijom*

U bolesnika s izraženim manjkom natrija i/ili hipovolemijom, kao što su bolesnici koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim se slučajevima, na početku terapije valsartanom može pojaviti simptomatska hipotenzija. Manjak natrija i/ili hipovolemiju treba korigirati prije nego se započne terapija s valsartanom (npr. smanjenjem doze diuretika).

#### *Stenoza bubrežne arterije*

Sigurnost primjene valsartana u bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega nije utvrđena.

Kratkotrajna primjena valsartana u dvanaest bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom uzrokovanom jednostranom stenozom bubrežne arterije nije izazvala značajne promjene u hemodinamici bubrega, serumskog kreatinina ili razine ureje u krvi. Međutim, budući da drugi lijekovi koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron mogu u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije povisiti razinu ureje u krvi i kreatinina u serumu, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije kada se bolesnici liječe valsartanom.

#### *Presadivanje bubrega*

Još uvijek nema kliničkih podataka o sigurnoj primjeni valsartana u bolesnika s presađenim bubregom.

#### *Primarni hiperaldosteronizam*

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom ne smiju se liječiti valsartanom budući da njihov sustav renin-angiotenzin nije aktivan.

#### *Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija*

Kao što je to slučaj i s drugim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortalnog ili mitralnog zaliska ili s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

#### *Trudnoća*

Lijekove iz skupine antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA – *engl.* angiotensin II receptor antagonists) ne treba uvoditi u terapiju tijekom trudnoće. Bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugi antihipertenzivni lijek koji ima dobro utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći, osim ako nije nužan nastavak liječenja antagonistom angiotenzina II. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje blokatorom angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i započeti s drugom antihipertenzivnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### *Nedavni infarkt miokarda*

Primjena kombinacije kaptoprila i valsartana nije pokazala dodatni klinički učinak. Naprotiv, u usporedbi

s liječenjem sa svakim od tih lijekova zasebno, rizik od nuspojava se povećao (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.). Zbog toga se primjena kombinacije tih lijekova ne preporučuje.

Potreban je oprez na početku liječenja u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda. Prilikom ocjene stanja bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda uvijek treba ocijeniti i funkciju bubrega (Vidjeti dio 4.2.).

Primjena valsartana u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda obično dovodi do blagog pada krvnog tlaka. Ukoliko se bolesnik pridržava uputa o doziranju, prekid terapije uslijed produžene hipotenzije obično nije potreban (vidjeti dio 4.2.).

#### *Zatajenje srca*

Rizik od nuspojava, naročito hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se Desart koristi u kombinaciji s ACE inhibitorom. U bolesnika sa zatajenjem srca, trostruka kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i Desarta nije pokazala nikakvu kliničku korist (vidjeti dio 5.1.). Ova kombinacija čini se povećava rizik od štetnih događaja i stoga se ne preporučuje. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonist mineralokortikoidnih receptora i valsartana također se ne preporučuje. Korištenje tih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Potreban je oprez kod započinjanja terapije u bolesnika sa zatajenjem srca. Ocjenjivanje stanja bolesnika sa zatajenjem srca uvijek mora uključivati procjenu bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2.).

Primjena valsartana u bolesnika sa zatajenjem srca obično ima za posljedicu određeno sniženje krvnog tlaka, ali obično nije potrebno prekinuti terapiju zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije pod uvjetom da se slijede upute o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika čija bubrežna funkcija može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. u bolesnika s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje ACE-inhibitorima bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom te u rijetkim slučajevima s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Budući da je valsartan blokator angiotenzin II receptora, ne može se isključiti da primjena Desarta može biti povezana s oštećenjem funkcije bubrega.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### *Angioedem u anamnezi*

Angioedem, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji je uzrokovao opstrukcije dišnih putova i/ili oticanje lica, usana, ždrijela, i/ili jezika, prijavljen je u bolesnika liječenih valsartanom; neki od ovih bolesnika iskusili su angioedem s drugim lijekovima, uključujući ACE inhibitore. Primjenu valsartana u bolesnika u kojih se razvio angioedem treba odmah prekinuti, te se u tih bolesnika ne smije ponovno primijeniti (vidjeti dio 4.8.).

#### *Ostala stanja koja stimuliraju sustav renin-angiotenzin (samo za doze od 320 mg)*

U bolesnika u kojih funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzin sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima bilo je povezano s pojavom oligurije i/ili progresivne azotemije, a u rijetkim slučajevima i s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Budući da je valsartan antagonist angiotenzina II, ne može se isključiti mogućnost oštećenja funkcije bubrega pri primjeni Desarta.

#### *Pomoćne tvari*

Desart filmom obložene tablete sadrže sorbitol i laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze te galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza/galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

## Pedijatrijska populacija

### *Pedijatrijski bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina  $<30$  ml/min te u pedijatrijskih bolesnika na dijalizi nije bila ispitivana, stoga se primjena valsartana ne preporučuje u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina  $>30$  ml/min (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.). Tijekom liječenja valsartanom treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu. To osobito vrijedi kada se valsartan daje u prisutnosti drugih stanja (vrućica, dehidracija) koja bi mogla oštetiti funkciju bubrega.

### *Pedijatrijski bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Kao i u odraslih osoba, valsartan je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom i u bolesnika s kolestazom (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.). Klinička iskustva s valsartanom u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega su ograničena. U tih bolesnika doza ne smije biti veća od 80 mg.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s ARB (engl. angiotensin II receptor blocker), ACE inhibitorom ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

### Istodobna primjena se ne preporučuje

#### *Litij*

Zabilježeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s ACE-inhibitorima ili antagonistima angiotenzin 2 receptora, uključujući valsartan. Ukoliko je ovakva kombinacija lijekova neophodna, preporučuje se redovita kontrola koncentracije litija u serumu. Pretpostavlja se da opasnost od toksičnosti litija može biti dodatno povećana ako se primjenjuje i diuretik.

#### *Nadomjesci kalija, diuretici koji štede kalij, nadomjesci soli koji sadrže kalij i drugi lijekovi koji mogu povisiti razinu kalija*

Ukoliko se proizvod koji utječe na razinu kalija mora primjenjivati istodobno s valsartanom, preporučuje se česta kontrola razine kalija.

### Potreban je oprez kod istodobne primjene

#### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu u dozi $>3$ g/dan i neselektivne NSAIL*

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Nadalje, istodobna primjena može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega i povišenja razine kalija u serumu. Stoga se na početku liječenja preporučuje kontrola funkcije bubrega te odgovarajuća nadoknada tekućine u bolesnika.

#### *Transmembranski prijenosnici*

In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera OATP1B1/OATP1B3 (organski anionski transporter IBI i IB3) i efluksnog MRP2 transportera. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Istodobna primjena inhibitora transportera (npr. rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potrebna je odgovarajuća skrb na početku i na kraju istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

### Drugi lijekovi

U ispitivanjima interakcija valsartana nisu pronađene klinički značajne interakcije s cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom i glibenklamidom.

### Pedijatrijska populacija

Kod hipertenzije u djece i adolescenata, kod kojih su česte bubrežne abnormalnosti u podlozi, preporučuje se oprez kod istodobne primjene valsartana i drugih tvari koje inhibiraju reninangiotenzin-aldosteronski sustav koji može povisiti razinu kalija u serumu. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

**Primjena antagonista angiotenzina II (AIIRA – *engl.* angiotensin II receptor antagonists) se ne preporučuje tijekom prvog trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.4.).  
Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).**

Epidemiološki dokazi vezani uz rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog trimestra trudnoće nisu uvjerljivi, ipak malo povećanje rizika ne može se isključiti. S obzirom da ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku nakon izlaganja antagonistima angiotenzina II, moguće je da postoji sličan rizik kao kod ACE inhibitora. Osim ako kontinuirana primjena antagonistima angiotenzina II nije nužna, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugi antihipertenzivni lijek koji ima dobro poznat sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Kada se utvrdi trudnoća, liječenje AIIRA treba odmah prekinuti te započeti s drugom antihipertenzivnom terapijom.

Poznato je da izloženost AIIRA tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija)-vidjeti dio 5.3.

Ako je do izloženosti AIIRA došlo od drugog trimestra trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste angiotenzina II treba pažljivo pratiti radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

### Dojenje

S obzirom da nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja, primjena valsartana se ne preporučuje te se savjetuje primjena druge antihipertenzivne terapije koja ima bolje utvrđenu sigurnost primjene, osobito prilikom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

### Plodnost

Valsartan nije imao štetne učinke na reproduktivna svojstva muških ili ženskih štakora pri oralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najveće preporučene doze za ljude na temelju  $\text{mg/m}^2$  (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju valsartana na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Tijekom primjene valsartana ponekad se mogu javiti omaglica i umor pa o tome treba voditi računa prilikom upravljanja vozilima i strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, ukupna incidencija nuspojava bila je slična onoj nakon primjene placeba te je u skladu s farmakologijom valsartana. Čini se da incidencija nuspojava nije povezana s dozom ili trajanjem liječenja, a isto tako nije bila povezana sa spolom, dobi ili rasom.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, kao i laboratorijski nalazi, navedeni su ispod, podijeljeni prema organskim sustavima..

##### Nuspojave

Učestalost nuspojava, pri čemu su prve navedene najčešće nuspojave, navedena je na sljedeći način: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Za sve nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, kao i laboratorijske nalaze, nije moguće odrediti nikakvu učestalost, stoga se oni navode s učestalošću „nepoznato“.

##### Hipertenzija

POREMEĆAJI KRV I LIMFNOG SUSTAVA	<b>nepoznata učestalost:</b> sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita, neutropenija, trombocitopenija
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	<b>nepoznata učestalost:</b> preosjetljivost (uključujući serumsku bolest)
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	<b>nepoznata učestalost:</b> porast vrijednosti kalija u serumu, hiponatremija
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	<b>manje često:</b> vrtoglavica
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	<b>nepoznata učestalost:</b> vaskulitis
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	<b>manje često:</b> kašalj
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	<b>manje često:</b> bol u trbuhu
POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI	<b>nepoznata učestalost:</b> porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije, uključujući porast vrijednosti bilirubina u serumu
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	<b>nepoznata učestalost:</b> angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež
POREMEĆAJI MIŠIČNO-KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	<b>nepoznata učestalost:</b> mialgija
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAČNOG SUSTAVA	<b>nepoznata učestalost:</b> zatajenje i oštećenje bubrega, porast vrijednosti kreatinina u serumu
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	<b>manje često:</b> umor

##### Pedijatrijska populacija

##### *Hipertenzija*

Antihipertenzivni učinak valsartana bio je procijenjen u dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja na 561 bolesniku u dobi od 6 do 18 godina. Uz izuzetak izoliranih poremećaja probavnog sustava (poput boli u abdomenu, mučnine, povraćanja) i omaglice, nisu bile utvrđene relevantne razlike s

obzirom na vrstu, učestalost i težinu nuspojava između sigurnosnog profila za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 18 godina i profila prethodno zabilježenog za odrasle bolesnike.

Procjena neurokognitivnih funkcija i razvoja pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 16 godina nisu otkrile općenito klinički relevantan štetni utjecaj nakon liječenja valsartanom u razdoblju do jedne godine.

U dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju na 90 djece u dobi od 1 do 6 godina, nakon kojeg je uslijedio otvoreni produžetak ispitivanja, bila su zabilježena dva smrtna slučaja i izolirani slučajevi izraženo povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza. Ti su se slučajevi dogodili u populaciji koja je imala značajne komorbiditete. Uzročna veza s valsartanom nije utvrđena. U drugom ispitivanju u kojem je bilo randomizirano 75 djece u dobi od 1 do 6 godina, nije došlo do značajnih povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza ili smrtnih slučajeva uz liječenje valsartanom.

Hiperkalemija je bila češće zabilježena u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina koji su imali u podlozi kroničnu bolest bubrega.

Provedena je objedinjena analiza 560 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 6-17 godina) koji su primali ili monoterapiju valsartanom [n=483] ili kombiniranu antihipertenzivnu terapiju koja je uključivala valsartan [n=77]. Od 560 bolesnika, 85 (15,2%) imalo je kroničnu bolest bubrega (početni GFR <90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Ukupno je 45 (8,0%) bolesnika prekinulo ispitivanje zbog štetnih događaja. Ukupno je 111 (19,8%) bolesnika imalo nuspojave, pri čemu su najučestalije bile glavobolja (5,4%), omaglica (2,3%) i hiperkalijemija (2,3%) U bolesnika s kroničnom bolešću bubrega, najučestalije nuspojave bile su hiperkalijemija (12,9%), glavobolja (7,1%), povišeni kreatinin u krvi (5,9%) i hipotenzija (4,7%). U bolesnika bez kronične bolesti bubrega, najučestalije nuspojave bile su glavobolja (5,1%) i omaglica (2,7%). Nuspojave su bile opažene učestalije u bolesnika koji su primali valsartan u kombinaciji s drugim antihipertenzivima nego u onih koji su primali samo valsartan.

Sigurnosni profil uočen u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika nakon infarkta miokarda i/ili zatajenja srca razlikuje se od ukupnog sigurnosnog profila uočenog u hipertenzivnih bolesnika. To može biti povezano s bolesnikovom osnovnom bolesti. Nuspojave koje su se javljale u bolesnika nakon infarkta miokarda i/ili zatajenja srca navedene su u tablici.

### Infarkt miokarda i/ili zatajenje srca (ispitivano samo u odraslih bolesnika)

POREMEĆAJI KRV I LIMFNOG SUSTAVA	<b>nepoznata učestalost:</b> trombocitopenija
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	<b>nepoznata učestalost:</b> preosjetljivost (uključujući serumsku bolest)
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	<b>manje često:</b> hiperkalemija <b>nepoznata učestalost:</b> porast vrijednosti kalija u serumu, hiponatremija
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	<b>često:</b> omaglica, posturalna omaglica <b>manje često:</b> sinkopa, glavobolja
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	<b>manje često:</b> vrtoglavica
SRČANI POREMEĆAJI	<b>manje često:</b> zatajenje srca
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	<b>često:</b> hipotenzija, ortostatska hipotenzija <b>nepoznata učestalost:</b> vaskulitis
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	<b>manje često:</b> kašalj
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	<b>manje često:</b> mučnina, proljev

POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI	<b>nepoznata učestalost:</b> porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	<b>manje često:</b> angioedem <b>nepoznata učestalost:</b> bulozni dermatitis, osip, svrbež
POREMEĆAJI MIŠIĆNO- KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	<b>nepoznata učestalost:</b> mialgija
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAČNOG SUSTAVA	<b>često:</b> zatajenje i oštećenje bubrega <b>manje često:</b> akutno zatajenje bubrega, porast vrijednosti kreatinina u serumu <b>nepoznata učestalost:</b> porast vrijednosti dušika iz ureje u krvi (BUN)
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	<b>manje često:</b> astenija, umor

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi predoziranja

Predoziranje valsartanom može izazvati izrazitu hipotenziju koja može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulacijskog kolapsa i/ili šoka.

##### Liječenje

Terapijske mjere ovise o vremenu uzimanja te o vrsti i težini simptoma, a najvažnije je stabilizirati cirkulaciju. Ako se javi hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa te korigirati intravaskularni volumen. Valsartan se vjerojatno ne može ukloniti hemodijalizom.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterpijska skupina: lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; antagonisti angiotenzina II, čisti, ATK oznaka: C09CA03.

Valsartan je oralno aktivan, snažan i specifični antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora. Djeluje selektivno na pod tip receptora AT<sub>1</sub> koji je odgovoran za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT<sub>1</sub> receptora valsartanom mogu stimulirati slobodni AT<sub>2</sub> receptor koji kompenzira učinak AT<sub>1</sub> receptora. Valsartan ne pokazuje djelomično agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptoru i ima mnogo veći afinitet (oko 20 000 puta veći) za AT<sub>1</sub> receptor nego za AT<sub>2</sub> receptor. Valsartan se ne veže niti blokira ostale hormonske receptore ni ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE (tj. kininazu II) koja pretvara Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. S obzirom da nema djelovanje na ACE niti pojačava djelovanje bradikinina i tvari P, nije vjerojatno da bi antagonisti angiotenzina II bili povezani s kašljem. U usporednim kliničkim ispitivanjima valsartana i ACE inhibitora, incidencija pojave suhog kašlja bila je znatno manja (P<0,05) u bolesnika liječenih

valsartanom nego u onih liječenih ACE inhibitorom (2,6% naspram 7,9%). U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika sa suhim kašljem u anamnezi tijekom terapije ACE inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% koji su primali tijazidski diuretik, u usporedbi sa 68,5% bolesnika koji su dobivali ACE inhibitor ( $P < 0,05$ ).

### *Hipertenzija*

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom dovodi do snižavanja krvnog tlaka i ne utječe na brzinu otkucaja srca.

U većine bolesnika nakon primjene jednokratne oralne doze, do antihipertenzivnog djelovanja dolazi unutar dva sata, a najveće sniženje krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje 24 sata od uzimanja lijeka. Tijekom višekratnog doziranja, antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna te se održavaju pri dugotrajnoj terapiji.. Istodobnom primjenom s hidroklortijazidom postiže se značajno, dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo prebačaja inicijalne hipertenzije (*rebound effect*) ni drugih klinički neželjenih događaja.

U hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom valsartan je smanjio izlučivanje albumina mokraćom. Klinička studija MARVAL (Micro Albuminuria reduction with Valsartan) procjenjivala je smanjenje izlučivanja albumina mokraćom primjenom valsartana (80-160 mg/jednom na dan) u usporedbi s amlodipinom (5-10 mg/jednom na dan) u 332 bolesnika s dijabetesom tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipin: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), normalnim ili povišenim tlakom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi  $< 120 \mu\text{mol}/\text{L}$ ). U 24. tjednu izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ( $p < 0,001$ ) za 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom, te približno 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Kliničko ispitivanje Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) dodatno je ispitivalo djelotvornost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina mokraćom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak=150/88 mmHg) s dijabetesom tip 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu=80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Bolesnici su bili randomizirani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg (jednom na dan) te liječeni 30 tjedana. Cilj ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tip 2. U tridesetom tjednu je izlučivanje albumina mokraćom bilo značajno smanjeno, za 36% od početne vrijednosti sa 160 mg valsartana (95% CI: 22 do 47%) te za 44% sa 320 mg valsartana (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajna smanjenja izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tip 2.

### *Nedavni infarkt miokarda*

U randomiziranom, kontroliranom, multinacionalnom dvostruko-slijepom ispitivanju VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VAILANT) sudijelovalo je 14703 bolesnika s akutnim infarktom miokarda te znakovima, simptomima ili radiološki dokaznim kongestivnim zatajenjem srca i/ili znakovima sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula (koja se iskazuje kao ejekcijaska frakcija  $\leq 40\%$  mjereno radionuklidnom ventrikulografijom ili  $\leq 35\%$  mjereno ehokardiografijom ili ventrikularnom kontrastnom angiografijom). Bolesnici su od 12 sati do 10 dana od pojave simptoma infarkta miokarda slučajnim odabirom liječeni valsartanom, kaptoprilom ili kombinacijom ta dva lijeka. Prosječno trajanje terapije bilo je dvije godine. Primarni ishod ispitivanja bilo je vrijeme do smrti zbog bilo kojeg uzroka.

U smanjenju smrtnosti od svih uzroka nakon infarkta miokarda, valsartan je bio jednako učinkovit kao i kaptopril. Smrtnost od svih uzroka je bila slična u sve tri skupine bolesnika koji su liječeni valsartanom (19,9%), kaptoprilom (19,5%) i kombinacijom valsartana i kaptoprila (19,3%). Kombinacija valsartana i kaptoprila nije se pokazala djelotvornijom od samog kaptoprila. Nije bilo razlike između valsartana i kaptoprila u pogledu smrtnosti od svih uzroka s obzirom na dob, spol, rasu, početnu terapiju ili osnovnu bolest. Valsartan je također bio učinkovit u odgađanju nastupa kardiovaskularne smrti i smanjenju kardiovaskularne smrtnosti, stope hospitalizacije zbog srčanog zastoja, ponovne pojave infarkta miokarda, zatajenja srca s uspješnim oživljavanjem i nefatalnog moždanog udara (sekundarni objedinjeni ishod).

Sigurnosni profil valsartana bio je ujednačen s kliničkim tijekom bolesti u bolesnika liječenih nakon

infarkta miokarda. Vezano uz funkciju bubrega, zabilježeno je udvostručenje serumskog kreatinina u 4,2% bolesnika liječenih valsartanom, u 4,8% bolesnika liječenih valsartanom + kaptoprilom, te u 3,4% bolesnika liječenih kaptoprilom. Prekid liječenja zbog raznih vrsta poremećaja funkcije bubrega javio se u 1,1% bolesnika liječenih valsartanom, u 1,3% bolesnika liječenih valsartanom + kaptoprilom i u 0,8% bolesnika liječenih kaptoprilom. U procjenu stanja bolesnika nakon infarkta miokarda trebalo bi uključiti i procjenu funkcije bubrega.

Nije bilo razlike u stopi smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka, smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka, kao ni u pobolu kada je beta-blokator primijenjen zajedno s kombinacijom valsartana+kaptoprila, valsartanom samim ili kaptoprilom samim. Bez obzira na primjenjivani lijek, stopa smrtnosti je bila niža u skupini bolesnika liječenih beta blokatorima, što ukazuje da je i u ovom ispitivanju dokazan poznati učinak beta-blokatora u ovoj populaciji.

#### *Zatajenje srca*

Val-HeFT je bila randomizirano, kontrolirano, multinacionalno kliničko ispitivanje djelovanja valsartana u usporedbi s placebom na pobol i smrtnost u 5 010 bolesnika koji su primali uobičajenu terapiju radi zatajenja srca II stupnja (62%), III stupnja (36%) i IV stupnja (2%) prema NYHA klasifikaciji, s istisnom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF, eng. left ventricular ejection fraction) <40% i s unutarnjim promjerom lijevog ventrikula u dijastoli (LVIDD, eng. left ventricular internal diastolic diameter) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Početno je liječenje obuhvatilo ACE inhibitore (93%), diuretike (86%), digoksin (67%) i beta-blokatore (36%). Prosječno vrijeme praćenja iznosilo je gotovo dvije godine. Srednja dnevna doza valsartana u ispitivanju iznosila je 254 mg. Ispitivanje je pratilo dva primarna ishoda: smrtnost zbog bilo kojeg uzroka (vrijeme do smrti ispitanika) te objedinjenu smrtnost i pobol zbog zatajenja srca (vrijeme do prvog događaja) definiranu kao: smrt, iznenadna smrt s oživljavanjem, hospitalizacija zbog zatajenja srca i intravenska primjena inotropnog lijeka ili vazodilatatora tijekom četiri ili više sati bez hospitalizacije.

Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka bila je slična (p=NS) u valsartan (19,7%) i placebo (19,4%) skupini. Primarna se korist očitovala u smanjenju rizika za 27,5% (95% CI: 17 do 37%) za vrijeme do prve hospitalizacije zbog zatajenja srca (13,9% u odnosu na 18,5%). U bolesnika koji su primali trostruko kombinirano liječenje ACE inhibitorom, beta-blokatorom i valsartanom, rezultati su govorili u prilog placebo (objedinjena smrtnost i pobol bila je 21,9% u placebo skupini u odnosu na 25,4% u skupini koja je primala valsartan).

U podskupini bolesnika koja nije primala ACE inhibitor (n=366) koristi vezane uz pobol bile su najveće. U toj podskupini je smrtnost zbog bilo kojeg uzroka bila značajno smanjena uz valsartan u usporedbi s placebom za 33% (95% CI: -6% do 58%) (17,3% za valsartan u odnosu na 27,1% za placebo), dok je rizik za objedinjenu smrtnost i pobol značajno smanjen za 44% (24,9% za valsartan u odnosu na 42,5% za placebo).

U bolesnika koji su primali ACE inhibitor bez beta-blokatora smrtnost zbog bilo kojeg uzroka bila je slična (p=NS) u skupini koja je primala valsartan (21,8%) i skupini koja je primala placebo (22,5%). Objedinjena smrtnost i pobol bila je značajno smanjena za 18,3% (95% CI: 8% do 28%) za valsartan u usporedbi s placebom (31,0% u odnosu na 36,3%).

U cjelokupnoj populaciji ispitivanja Val-HeFT bolesnici liječeni valsartanom u odnosu na liječene placebom pokazali su značajno poboljšanje s obzirom na stupanj bolesti prema NYHA klasifikaciji, kao i ublažavanje znakova i simptoma zatajenja srca, uključujući dispneju, umor, edem i krepitacije. Bolesnici koji su primali valsartan su imali bolju kvalitetu života u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, što je pokazano promjenom rezultata Minnesota ljestvice kvalitete života bolesnika sa zatajenjem srca (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) na kraju ispitivanja u odnosu na početne vrijednosti. Na kraju ispitivanja je istisna frakcija u bolesnika liječenih valsartanom bila značajno povišena, a unutarnji promjer lijevog ventrikula u dijastoli (LVIDD) značajno smanjen prema početnoj vrijednosti, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### Pedijatrijska populacija

#### *Hipertenzija*

Antihipertenzivni učinak valsartana procijenjen je u četiri randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja na 561 pedijatrijskom bolesniku u dobi od 6 do 18 godina te na 165 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 6 godina. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava te pretilost bili su najčešća osnovna medicinska stanja koja su potencijalno doprinosila hipertenziji u djece uključene u ta ispitivanja.

#### *Klinička iskustva u djece u dobi od 6 ili više godina*

U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 261 hipertenzivnog pedijatrijskog bolesnika u dobi od 6 do 16 godina, bolesnici tjelesne težine <35 kg primali su svakodnevno tablete valsartana od 10, 40 ili 80 mg (niska, srednja i visoka doza). Na kraju razdoblja od 2 tjedna, valsartan je snizio i sistolički i dijastolički krvni tlak ovisno o dozi. Općenito su sve tri doze valsartana (niska, srednja i visoka) značajno smanjile sistolički krvni tlak za 8, 10 odnosno 12 mm Hg od početne vrijednosti. Bolesnici su bili ponovno randomizirani ili na nastavak primanja iste doze valsartana ili su se prebacili na placebo. U bolesnika koji su nastavili primati srednje i visoke doze valsartana, najniži krvni tlak bio je -4 i -7 mm Hg niži nego u bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika koji su primali nisku dozu valsartana, najniži sistolički krvni tlak bio je sličan tlaku bolesnika koji su primali placebo. Općenito je antihipertenzivni učinak valsartana ovisan o dozi bio dosljedan za sve demografske podskupine.

U drugom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 300 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 18 godina, podobni bolesnici bili su randomizirani na uzimanje tableta valsartana ili enalapрила tijekom 12 tjedana. Djeca tjelesne težine između  $\geq 18$  kg i <35 kg primala su valsartan 80 mg ili enalapril 10 mg; djeca težine između  $\geq 35$  kg i <80 kg primala su valsartan 160 mg ili enalapril 20 mg; djeca težine  $\geq 80$  kg primala su valsartan 320 mg ili enalapril 40 mg. Smanjenja u sistoličkom krvnom tlaku bila su usporediva u bolesnika koji su primali valsartan (15 mmHg) i enalapril (14 mm Hg) (p vrijednost neinferiornosti <0,0001). Dosljedni rezultati bili su uočeni za dijastolički krvni tlak sa smanjenjima od 9,1 mmHg s valsartanom i 8,5 mmHg s enalaprilom.

U trećem, otvorenom kliničkom ispitivanju koje je obuhvaćalo 150 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, podobni bolesnici (sistolički KT  $\geq 95$  percentila za dob, spol i visinu) primali su valsartan 18 mjeseci radi ocjenjivanja sigurnosti primjene i podnošljivosti. Od 150 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju, 41 bolesnik također je istodobno primao antihipertenziv. Bolesnicima je bila određena doza na temelju kategorije tjelesne težine za početnu dozu i dozu održavanja. Bolesnici težine od  $\geq 18$  do < 35 kg,  $\geq 35$  do < 80 kg odnosno  $\geq 80$  do < 160 kg primali su 40 mg, 80 mg odnosno 160 mg, a doze su titrirane na, redom 80 mg, 160 mg odnosno 320 mg nakon tjedan dana. Polovica uključenih bolesnika (50,0%, n=75) imala je kroničnu bolest bubrega, pri čemu je 29,3% (44) bolesnika imalo kroničnu bolest bubrega 2. stadija (GFR 60 – 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ili 3. stadija (GFR 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Srednja sniženja sistoličkog krvnog tlaka iznosila su 14,9 mmHg kod svih bolesnika

(početna vrijednost 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kod bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (početna vrijednost 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg kod bolesnika bez kronične bolesti bubrega (početna vrijednost 135,1 mmHg). Postotak bolesnika koji su postigli kontrolu cjelokupnog krvnog tlaka (i sistolički i dijastolički KT <95 percentila) bio je malo veći u skupini bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (79,5%) nego u skupini bez kronične bolesti bubrega (72,2%).

#### *Klinička iskustva u djece ispod 6 godina starosti*

Dva su klinička ispitivanja bila provedena u bolesnika u dobi od 1 do 6 godina, s 90 odnosno 75 bolesnika. Nije bilo djece mlađe od godine dana uključene u ispitivanje. U prvom ispitivanju potvrđena je djelotvornost valsartana u usporedbi s placebom, ali nije pokazan odgovor na dozu. U drugom su ispitivanju više doze valsartana bile povezane s većim smanjenjima krvnog tlaka, ali trend odgovora na dozu nije postigao statističku značajnost i terapijska razlika u usporedbi s placebom nije bila značajna. Zbog tih nedosljednosti valsartan se ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8.).

Europska agencija za lijekove ukinula je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s valsartanom u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa zatajenjem srca i zatajenjem srca nakon nedavnog infarkta miokarda. Vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene samog valsartana vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2-4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50% premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 sati nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, navedeno smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Volumen raspodjele valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi oko 17 L što upućuje na to da se valsartan ne raspodjeljuje u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

### Biotransformacija

Valsartan se ne transformira u većoj mjeri budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

### Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h, a  $t_{1/2\beta}$  oko 9 sati). Valsartan se primarno eliminira putem žuči u stolicu (oko 83% doze) i putem bubrega u mokraću (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjeni lijek. Nakon intravenske primjene klirens valsartana iz plazme iznosi oko 2 l/h dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme eliminacije valsartana je 6 sati.

### Bolesnici sa zatajenjem srca

Prosječno vrijeme postizanja vršne koncentracije i poluvrijeme eliminacije valsartana u bolesnika sa zatajenjem srca slični su onima uočenim u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  valsartana gotovo su razmjerne porastu doze u kliničkom rasponu doziranja (40 do 160 mg dva puta na dan). Prosječni faktor nakupljanja iznosi oko 1,7. Pravidni klirens valsartana nakon oralne primjene iznosi približno 4,5 l/h. Dob ne utječe na klirens u bolesnika sa zatajenjem srca.

## *Posebne populacije*

### Stariji bolesnici

U starijih osoba zabilježena je nešto veća sustavna izloženost nego kod mlađih osoba. Međutim pokazalo se da to nema nikakvog kliničkog značaja.

### Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežni klirens valsartana iznosi samo 30% ukupnog klirensa plazme. Nema međusobne povezanosti funkcije bubrega i sustavne izloženosti valsartanu. Stoga u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (GFR >10ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<10ml/min) i bolesnike na dijalizi nema raspoloživih podataka o sigurnosti primjene valsartana, stoga je potreban oprez kod primjene u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Valsartan se u velikoj mjeri veže za proteine plazme te se najvjerojatnije ne može ukloniti dijalizom.

### Oštećenje funkcije jetre

Približno 70% apsorbirane doze izlučuje se putem žuči, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Valsartan se ne metabolizira značajno. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre uočilo se da se izloženost (AUC) udvostručila u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Ipak, nije uočena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stupnja poremećaja funkcije jetre. Valsartan nije ispitan u bolesnika s teškim poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.4.).

### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju 26 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 1 do 16 godina) koji su dobili jednu dozu suspenzije valsartana (srednja doza: 0,9 do 2 mg/kg, s najvećom dozom od 80 mg), klirens (litre/h/kg) valsartana bio je usporediv u dobnom rasponu od 1 do 16 godina i sličan klirensu odraslih osoba koje primaju istu formulaciju.

### Oštećena funkcija bubrega

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min te u pedijatrijskih bolesnika na dijalizi nije bila ispitivana, stoga se primjena valsartana ne preporučuje u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina >30 ml/min. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci dobiveni iz uobičajenih ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude.

U štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije rezultirale smanjenim preživljavanjem, smanjenim dobivanjem tjelesne težine i odgođenim razvojem (odvajanje uške i otvaranje slušnog kanala) potomaka (vidjeti dio 4.6.). Te doze u štakora (600 mg/kg/dan) su približno 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi u mg/m<sup>2</sup> (proračuni su rađeni s oralnom dozom od 320 mg/dan i tjelesnom težinom bolesnika od 60 kg).

U nekliničkim studijama sigurnosti primjene su visoke doze valsartana (200-600 mg/kg tjelesne težine) u štakora izazvale sniženje pokazatelja koji se odnose na crvene krvne stanice (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), a bilo je i znakova promjena bubrežne hemodinamike (malo povišena vrijednost ureje u plazmi, hiperplazija bubrežnih kanalića i bazofilija u mužjaka). Te doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) su približno 6 i 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi u mg/m<sup>2</sup> (proračuni su rađeni s oralnom dozom od 320 mg/dan i tjelesnom težinom bolesnika od 60 kg).

U majmuna (marmozeta) su pri sličnim dozama uočene slične promjene, premda teže, posebno u bubrezima gdje su prerasle u nefropatiju pri kojoj su porasle i vrijednosti ureje i kreatinina.

U obje vrste ispitivanih životinja uočena je hipertrofija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Smatra se da su sve promijene bile posljedica farmakološkog djelovanja valsartana koji izaziva produženu hipotenziju, posebno u majmuna. Kod terapijskih doza valsartana koje se primjenjuju u ljudi čini se da hipertrofija jukstaglomerularnih stanica bubrega nema nikakvog značenja.

### Pedijatrijska populacija

Svakodnevna primjena oralne doze valsartana neonatalnim/juvenilnim štakorima (od 7. do 70. dana nakon okota) u dozama od 1 mg/kg/dan (oko 10-35% najveće preporučene pedijatrijske doze od 4 mg/kg/dan na temelju sistemske izloženosti) uzrokovala je trajno, nepovratno oštećenje bubrega.

Gore spomenuti učinci predstavljaju očekivani pretjerani farmakološki učinak inhibitora angiotenzinkonvertirajućeg enzima i blokatora tipa 1 angiotenzin II receptora; takvi su učinci uočeni ako štakori primaju terapiju tijekom prvih 13 dana života. To se razdoblje podudara s 36. tjednom gestacije u ljudi, što bi se povremeno moglo produžiti do 44. tjedna nakon začeća kod ljudi. U ispitivanju valsartana su juvenilni štakori primali doze do 70. dana pa se ne mogu isključiti učinci na sazrijevanje bubrega (4-6 tjedana nakon okota). Funkcionalno sazrijevanje bubrega je trajan proces u prvoj godini života kod ljudi. Posljedično tome, klinička relevantnost u djece starosti <1 godine ne može se isključiti, dok pretklinički podaci ne upućuju na sigurnosni problem za djecu stariju od godine dana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Jezgra: Desart 80 i 160 mg filmom obložene tablete

- celuloza, mikrokristalična
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- sorbitol (E420)
- magnezijev subkarbonat
- škrob, prethodno geliran
- kukuruzni škrob, prethodno geliran
- povidon (K25)
- natrijev stearilfumarat
- natrijev laurilsulfat
- kros-povidon, tip A

Film ovojnica: **Desart 80**

Opadry OY-L-28900:

(Laktoza hidrat, hipromeloza 15 cp, titanijev dioksid (E171), makrogol 4000)  
boja željezov oksid, crveni (E172)

Film ovojnica: **Desart 160**

Opadry OY-L-28900:

(Laktoza hidrat, hipromeloza 15 cp, titanijev dioksid (E171), makrogol 4000)  
boja željezov oksid, žuti/smeđi (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PE/PVDC//Al blister

Veličina pakiranja: 28 filmom obloženih tableta

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Desart 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-140897645

Desart 160 mg filmom obložene tablete: HR-H-706328393

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. studeni 2013.

Datum obnove odobrenja: 27. lipanj 2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Lipanj, 2019.