

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Valsacor 40 mg filmom obložene tablete
Valsacor 80 mg filmom obložene tablete
Valsacor 160 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg, 80 mg ili 160 mg valsartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	40 mg filmom obložene tablete	80 mg filmom obložene tablete	160 mg filmom obložene tablete
laktoza	14,25 mg po tableti	28,5 mg po tableti	57 mg po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Filmom obložene tablete od 40 mg: žutosmeđe, okrugle, lagano obostrano izbočene filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani.

Filmom obložene tablete od 80 mg: ružičaste, okrugle, obostrano izbočene filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani.

Filmom obložene tablete od 160 mg: žutosmeđe boje, ovalne, obostrano izbočene filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani.

Sve tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija (samo za 40 mg)

Liječenje esencijalne hipertenzije u djece i adolescenata u dobi od 6 do manje od 18 godina.

Hipertenzija (samo za 80 mg i 160 mg)

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih i hipertenzije u djece i adolescenata u dobi od 6 do manje od 18 godina starosti.

Nedavni infarkt miokarda (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

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

Zatajenje srca (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

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 (samo za 80 mg i 160 mg)

Preporučena početna doza Valsacora iznosi 80 mg jednom dnevno. Antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna. U nekih bolesnika, u kojih se krvni tlak ne uspije primjereno kontrolirati, doza se može povećati do 160 mg, odnosno najviše do 320 mg.

Valsacor se također može primjenjivati s ostalim antihipertenzivima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.). Dodatak diuretika, poput hidroklorotiazida, u tih će bolesnika dodatno sniziti krvni tlak.

Nedavni infarkt miokarda (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

U klinički stabilnih bolesnika liječenje može započeti već 12 sati nakon infarkta miokarda. Nakon početne doze od 20 mg dvaput dnevno, tijekom nekoliko sljedećih tjedana dozu valsartana treba titrirati do 40 mg, 80 mg ili 160 mg dvaput dnevno. Za početnu dozu može poslužiti djeljiva tableta od 40 mg.

Najveća ciljna doza iznosi 160 mg dvaput dnevno. Općenito se preporučuje da se do doze od 80 mg dvaput dnevno dođe u roku dva tjedna od početka liječenja, a do najveće ciljne doze od 160 mg dvaput dnevno u roku tri mjeseca, ovisno o tome kako bolesnik podnosi liječenje. Nastupi li simptomatska hipotenzija ili poremećaj funkcije bubrega, potrebno je razmotriti smanjenje doze.

Valsartan se može davati bolesnicima koji primaju druge lijekove uobičajene nakon infarkta miokarda, npr. trombolitike, acetilsalicilatnu kiselinu, beta-blokatore, statine i diuretike. Ne preporučuje se kombinacija s ACE-inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Procjena stanja bolesnika nakon infarkta miokarda treba uvijek uključivati i procjenu funkcije bubrega.

Zatajenje srca (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Preporučena početna doza Valsacora iznosi 40 mg dvaput dnevno. Titriranje doze do 80 mg, odnosno 160 mg, dvaput dnevno, treba provesti tako da se doza do one najveće povećava tijekom 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

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih bolesnika s klirensom kreatinina >10 ml/min dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Valsacor 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.). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

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

Početa doza je 40 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 i podnošljivosti. 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	Maksimalna 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. Sigurnost i djelotvornost valsartana u djece u dobi ispod 1 godine starosti nisu utvrđene.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s oštećenjem funkcije 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.).

Primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s oštećenjem funkcije jetre

Kao i u odraslih osoba, Valsacor je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije 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 funkcije jetre. U tih bolesnika doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg.

Zatajivanje srca i nedavni infarkt miokarda u djece

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

Način primjene

Valsacor se može uzimati neovisno o obroku, a treba ga uzeti s tekućinom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i kolestaza.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Istodobna primjena Valsacora s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkalijemija

Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij i ostalim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti kontrola 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, Valsacor treba primjenjivati oprezno (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U bolesnika s teškim nedostatkom natrija i/ili smanjenjem volumena tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja terapije Valsacorom. Nedostatak natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja Valsacorom, npr. smanjenjem doze diuretika.

Stenoza bubrežne arterije

U bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega, sigurnost primjene valsartana nije utvrđena.

Kratkotrajna primjena valsartana u dvanaest bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom zbog jednostrane stenozе bubrežne arterije nije uzrokovala znatnije promjene u bubrežnoj hemodinamici, serumskom kreatininu ni dušiku iz uree u krvi (BUN, od engl. *blood urea nitrogen*). No, budući da drugi lijekovi, koji utječu na sustav renin-angiotenzin, mogu povisiti razinu uree u krvi i serumskog kreatinina u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije kada se bolesnici liječe valsartanom.

Presadivanje bubrega

Trenutno ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni valsartana u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnike s primarnim hiperaldosteronizmom ne bi trebalo liječiti valsartanom, jer njihov reninangiotenzin sustav nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i pri uporabi ostalih vazodilatatora, nužan je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom (HOCM – engl. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*).

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA, engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Nedavni infarkt miokarda (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Kombinacijom kaptoprila i valsartana nije se postigla dodatna klinička korist, a rizik od nuspojava povećao se u odnosu na primjenu svakog lijeka pojedinačno (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.). Stoga se kombinacija valsartana i ACE-inhibitora ne preporučuje.

U bolesnika nakon infarkta miokarda nužan je oprez na početku liječenja. Procjena stanja bolesnika nakon infarkta miokarda treba uvijek uključivati i procjenu funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Primjena Valsacora u bolesnika nakon infarkta miokarda često rezultira određenim sniženjem krvnog

tlaka, no prekid terapije zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije uglavnom nije potreban ako se slijede upute o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

Zatajenje srca (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Rizik od nuspojava, naročito hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se Valsacor koristi u kombinaciji s ACE inhibitorom. U bolesnika sa zatajenjem srca, trostruka kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i Valsacora 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, antagonista 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 Valsacora 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 Valsacora može biti povezana s oštećenjem bubrežne funkcije.

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 Valsacora u bolesnika u kojih se razvio angioedem treba odmah prekinuti, a Valsacor se ne smije ponovno primijeniti (vidjeti dio 4.8.).

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.

Pedijatrijska populacija

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 (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.

Oštećena funkcija jetre

Kao i u odraslih osoba, Valsacor 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.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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.).

Ne preporučuje se istodobna primjena

Litij

Prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istodobnoj primjeni litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima angiotenzin II receptora, uključujući valsartan. Ako je takva kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu. Pretpostavlja se da opasnost od toksičnosti litija može biti dodatno povećana ako se primjenjuje i diuretik.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razinu kalija

Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lijek koji utječe na razinu kalija, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

Oprez je potreban kod istodobne primjene

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, od engl. non-steroidal anti-inflammatory medicines), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAID-e

Ako se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s NSAID-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i NSAID-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije i dovesti do porasta kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Transmembranski prijenosnici

In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera OATP1B1/OATP1B3 (organski anionski transporter IB1 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

Kod ispitivanja interakcija s valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije između valsartana i sljedećih tvari: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pedijatrijska populacija

Kod hipertenzije u djece i adolescenata, u kojih su česte bubrežne abnormalnosti u podlozi, preporučuje se oprez kod istodobne primjene valsartana i drugih tvari koje inhibiraju renin-angiotenzin-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 angiotenzin II receptora (AIIRA, engl. *angiotensin II receptor antagonists*) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nije zaključan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene AIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIR-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju); vidjeti također dio 5.3.

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

Djecu majki koje su uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Budući da nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja, valsartan se tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod 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 mg/m² (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 učinaka na sposobnost upravljanja vozilima. Pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima treba imati na umu da se mogu javiti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

U kontroliranim je kliničkim ispitivanjima sveukupna incidencija nuspojava u bolesnika s hipertenzijom bila usporediva s onom placeba te je u skladu s farmakologijom valsartana. Izgleda da incidencija nuspojava nije povezana s dozom ni trajanjem liječenja, a nije uočena ni povezanost sa spolom, dobi ni 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 su podijeljene prema učestalosti, pri čemu su prve navedene najčešće nuspojave, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može 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, te se stoga oni navode s učestalošću "nepoznato".

Hipertenzija

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Preosjetljivost, uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato	Povišenje vrijednosti kalija u serumu, hiponatrijemija
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	Bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije uključujući povišenje vrijednosti bilirubina u serumu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Zatajenje i oštećenje bubrega, porast vrijednosti kreatinina u serumu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Umor

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni učinak valsartana procijenjen je u dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja (nakon svakog od kojih je uslijedio produžetak ispitivanja) te u jednom otvorenom ispitivanju. Ta su ispitivanja uključivala 711 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do ispod 18 godina s ili bez kronične bolesti bubrega (CKD), od kojih je 560 bolesnika primalo valsartan. Uz izuzetak izoliranih poremećaja probavnog sustava (kao što su bol u abdomenu, mučnina, povraćanje) i omaglice, nisu bile utvrđene značajne razlike s obzirom na vrstu, učestalost i težinu nuspojava između sigurnosnog profila za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do ispod 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.

Provedena je zbirna analiza podataka za 560 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) koji su primali ili valsartan kao monoterapiju [n=483] ili kombiniranu antihipertenzivnu terapiju, uključujući valsartan [n=77]. Od 560 bolesnika, 85 (15,2%) imalo je CKD (početni GFR <90 mL/min/1,73m²). Sveukupno, 45 bolesnika (8,0%) prekinulo je ispitivanje zbog nuspojava. Ukupno je 111 bolesnika (19,8%) dobilo nuspojave od kojih su najčešće bile glavobolja (5,4%), omaglica (2,3%) i hiperkalijemija (2,3%). U bolesnika s CKD-om najčešće su nuspojave bile hiperkalijemija (12,9%), glavobolja (7,1%), porast kreatinina u krvi (5,9%) i hipotenzija (4,7%). U bolesnika bez CKD-a najčešće su nuspojave bile glavobolja (5,1%) i omaglica (2,7%). Nuspojave su češće zabilježene u bolesnika koji su primali valsartan u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima nego samo s valsartanom.

U tri dvostruko slijepa randomizirana ispitivanja procijenjen je antihipertenzivni učinak valsartana u djece dobi od 1 do manje od 6 godina (nakon kojih je uslijedio produžetak ispitivanja). U prvom ispitivanju na 90 djece u dobi od 1 do manje od 6 godina, 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 sljedeća dva ispitivanja u kojima je bilo randomizirano 202 djece u dobi od 1 do manje od 6 godina, nije došlo do značajnih povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza ili smrtnih slučajeva uz liječenje valsartanom.

U objedinjenoj analizi dvaju ispitivanja na 202 hipertenzivne djece (u dobi od 1 do manje od 6 godina), svi su bolesnici primali monoterapiju valsartana u dvostruko slijepom razdoblju (isključujući razdoblje ukidanja placeba). Od toga, 186 bolesnika nastavilo je s terapijom ili u produženom ili u otvorenom ispitivanju. Od 202 bolesnika, 33 (16,3%) je imalo kroničnu bubrežnu bolest (početni eGFR <90 ml/min). U dvostruko slijepom razdoblju, dva su bolesnika (1%) prekinula ispitivanje zbog štetnog događaja, a u otvorenom ispitivanju ili produženom razdoblju četiri bolesnika (2,1%). U dvostruko slijepom razdoblju 13 (7,0%) bolesnika iskusilo je barem jedan štetan događaj. Najčešći štetni događaji bili su povraćanje n=3 (1,6%) i proljev n=2 (1,1%). U skupini s kroničnom bubrežnom bolesti zabilježen je jedan štetni događaj (proljevanje). U otvorenom razdoblju 5,4% bolesnika (10/186) imalo je barem jedan štetni događaj. Najčešći štetni događaj bio je smanjeni apetit koji su prijavila dva bolesnika (1,1%). I u razdoblju dvostruko slijepog i otvorenog ispitivanja zabilježena je hiperkalijemija za jednog bolesnika u svakom razdoblju. Nije bilo slučajeva hipotenzije ili vrtoglavice ni u razdoblju dvostruko slijepog ni otvorenog ispitivanja.

Hiperkalijemija je bila češće zabilježena u djece i adolescenata u dobi od 6 do ispod 18 godina koji su imali u podlozi kroničnu bolest bubrega. Rizik hiperkalijemije može biti veći u djece u dobi od 1 do 5 godina u usporedbi s djecom u dobi od 6 do manje od 18 godina.

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 bolešću. Nuspojave koje su se javljale u bolesnika nakon infarkta miokarda i/ili zatajenja srca su navedene ispod:

Nakon infarkta miokarda i/ili zatajavanja srca (ispitivano samo u odraslih bolesnika)

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Preosjetljivost, uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Hiperkalijemija
Nepoznato	Povišenje vrijednosti kalija u serumu, hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	

Često	Omaglica, posturalna omaglica
Manje često	Sinkopa, glavobolja
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	
Manje često	Zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Nepoznato	Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	Mučnina, proljev
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	Angioedem
Nepoznato	Bulozni dermatitis, osip, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Zatajenje i oštećenje bubrega
Manje često	Akutno zatajenje bubrega, porast vrijednosti kreatinina u serumu
Nepoznato	Povišenje vrijednosti dušika iz uree u krvi (BUN)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka.

Liječenje

Terapijske mjere ovise o vremenu uzimanja te o vrsti i težini simptoma, pri čemu je najvažnije stabilizirati stanje krvnog optoka.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba poleći i korigirati volumen krvi.

Valsartan se vjerojatno ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antagonisti angiotenzina II (valsartan). ATK oznaka: C09CA03

Valsartan je snažan i specifičan antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora, djelotvoran pri oralnoj

primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT₁, odgovornu za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi, nakon blokade AT₁ receptora valsartanom, mogu stimulirati neblokirani AT₂ receptor, što, čini se, djeluje kao protuteža učincima AT₁ receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptor te ima znatno veći afinitet za AT₁ receptor (oko 20 000 puta) nego za AT₂ 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 (poznat i kao kininaza II) koji pretvara Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, niti ne pojačava djelovanje bradikinina ni supstancije P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE-inhibitorom, učestalost suhog kašlja bila je značajno niža ($P < 0,05$) u bolesnika liječenih valsartanom, u odnosu na one liječene ACE-inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s anamnezom suhog kašlja tijekom liječenja ACE-inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom ($P < 0,05$).

Hipertenzija (za 80 mg i 160 mg)

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez utjecaja na frekvenciju pulsa.

U većine bolesnika antihipertenzivno djelovanje počinje unutar 2 sata nakon primjene pojedinačne oralne doze, a maksimalno se sniženje krvnog tlaka postiže unutar 4-6 sati. Antihipertenzivno djelovanje traje preko 24 sata nakon uzete doze. Pri ponavljanoj doziranju, antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna te se održavaju pri dugotrajnoj terapiji. U kombinaciji s hidroklorotiazidom postiže se dodatno značajno sniženje krvnog tlaka.

Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije ni drugih klinički neželjenih događaja.

U hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina urinom. Kliničko ispitivanje MARVAL (engl. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) procjenjivalo je smanjenje izlučivanja albumina urinom uzrokovano valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u usporedbi s amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) u 332 bolesnika s dijabetesom tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ili povišenim krvnim tlakom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi < 120 µmol/l). U 24. tjednu izlučivanje albumina urinom bilo je smanjeno ($p < 0,001$) za 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom te otprilike 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Kliničko ispitivanje DROP (engl. *Diovan Reducion of Proteinuria*) dodatno je ispitivalo djelotvornost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina urinom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak=150/88 mmHg) sa dijabetes melitusom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102 µg/min; 20-700 µg/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu=80 µmol/l). Bolesnici su randomizirani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) te liječeni 30 tjedana. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina urinom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2. U 30. tjednu izlučivanje albumina urinom je 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 urinom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2.

Nedavni infarkt miokarda (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Kliničko ispitivanje VALIANT (engl. *VALsartan In Acute myocardial infarcTion*) je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno, dvostruko slijepo ispitivanje koje je obuhvatilo 14 703 bolesnika s akutnim infarktom miokarda i znakovima, simptomima ili radiološkim dokazima kongestivnog zatajavanja srca i/ili dokazima sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula (izražena kao istisna frakcija $\leq 40\%$ mjereno radionuklidnom ventrikulografijom ili $\leq 35\%$ mjereno

ehokardiografijom ili ventrikularnom kontrastnom angiografijom). Bolesnici su randomizirani unutar 12 sati do 10 dana nakon pojave simptoma infarkta miokarda u skupinu koja je primala valsartan, u skupinu koja je primala kaptopril ili u skupinu koja je primala oba lijeka. Srednje trajanje liječenja iznosilo je dvije godine. Primarni cilj ispitivanja bilo je vrijeme do smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Valsartan se pokazao jednako djelotvornim kao i kaptopril u smanjenju smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka nakon infarkta miokarda. Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u sve je tri skupine bila slična i iznosila je 19,9% (valsartan), 19,5% (kaptopril) i 19,3% (valsartan + kaptopril). Kombiniranjem valsartana s kaptoprilom nije postignuta dodatna korist u usporedbi sa samim kaptoprilom. Između valsartana i kaptoprila nije bilo razlike u stopi smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka s obzirom na dob, spol, rasu, početno liječenje ni osnovnu bolest. Valsartan se također pokazao djelotvornim u produžavanju vremena do pojave smrti zbog kardiovaskularnih uzroka i u smanjenju smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka, kao i u smanjenju hospitalizacije zbog zatajenja srca, te smanjenju pojave ponovnog infarkta miokarda, zastoja srca zbog kojeg je bilo nužno oživljavanje, kao i moždanog udara bez smrtnog ishoda (sekundarni objedinjeni cilj ispitivanja).

Sigurnosni profil valsartana bio je ujednačen s kliničkom slikom bolesnika liječenih nakon infarkta miokarda. Vežano 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.

Kada je beta-blokator primijenjen zajedno s kombinacijom valsartana + kaptoprila, valsartanom samim ili kaptoprilom samim, nije bilo razlike u stopi smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka, smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka, kao ni u pobolu. Bez obzira na ispitivani lijek, stopa smrtnosti bila je niža u ispitanika liječenih beta-blokatorom, što pokazuje da se otprije poznata korist od primjene beta-blokatora u toj populaciji bolesnika pokazala i u ovom kliničkom ispitivanju.

Zatajenje srca (za 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno kliničko ispitivanje djelovanja valsartana, u usporedbi s placebom na morbiditet i mortalitet u 5010 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, engl. *left ventricular ejection fraction*) <40% i s unutarnjim promjerom lijevog ventrikula u dijastoli (LVIDD, eng. *left ventricular internal diastolic diameter*) >2,9 cm/m². Početno je liječenje obuhvatilo ACE-inhibitore (93%), diuretike (86%), digoksin (67%) i beta-blokatore (36%). Srednje vrijeme praćenja iznosilo je gotovo dvije godine. Srednja dnevna doza valsartana u Val-HeFT-u iznosila je 254 mg. Ispitivanje je imalo dva primarna cilja: smrtnost zbog bilo kojeg uzroka (vrijeme do smrti ispitanika) te objedinjeni mortalitet i morbiditet zbog zatajenja srca (vrijeme do prve pojave bolesti), definirani kao smrt, iznenadna smrt s oživljavanjem, hospitalizacija zbog zatajenja srca i intravenska primjena inotropnog lijeka ili vazodilatatora tijekom četiri ili više sati bez hospitalizacije.

Mortalitet zbog bilo kojeg uzroka bio je sličan (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, čini se, govorili u prilog placeba (objedinjeni mortalitet i morbiditet bio je 21,9% u placebo skupini u odnosu na 25,4% u valsartan skupini).

U podskupini bolesnika koja nije primala ACE-inhibitor (n=366) koristi vezane uz morbiditet bile su najveće. U toj podskupini, mortalitet zbog bilo kojeg uzroka bio je značajno smanjen za 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 objedinjeni mortalitet i morbiditet 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 valsartan (21,8%) i placebo (22,5%) skupini. Objedinjeni mortalitet i morbiditet bio je značajno smanjen za 18,3% (95% CI: 8% do 28%) za valsartan u usporedbi s placebom (31,0% u odnosu na 36,3%).

U cjelokupnoj Val-HeFT populaciji, bolesnici liječeni valsartanom u odnosu na placebo, pokazali su značajno poboljšanje s obzirom na stupanj bolesti prema NYHA-u, kao i ublažavanje znakova i simptoma zatajenja srca, uključujući dispneju, umor, edem i krepitacije. Bolesnici na valsartanu su, u odnosu na placebo, imali bolju kakvoću života, što je pokazano promjenom rezultata Minnesota ljestvice kakvoće života bolesnika sa zatajenjem srca (engl. *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 LVIDD značajno smanjen prema početnoj vrijednosti, u odnosu na placebo.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *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 hiperkalijemije, 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 (engl. *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 (hiperkalijemija, 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 ispod 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 mmHg 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 mmHg 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 ispod 18 godina, podobni bolesnici bili su randomizirani na uzimanje tableta valsartana ili enalapрила tijekom 12 tjedana. Djeca tjelesne težine između ≥ 18 kg i < 35 kg primala su valsartan 80 mg ili enalapril 10 mg; djeca težine između ≥ 35 kg i < 80 kg primala su valsartan 160 mg ili enalapril 20 mg; djeca težine ≥ 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 mmHg) (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 uključivalo 150 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 17 godina, bolesnici koji ispunjavaju uvjete za liječenje (sistolički krvni tlak ≥ 95 percentila za dob, spol i visinu) primali su valsartan tijekom 18 mjeseci kako bi procijenili sigurnost i podnošljivost. Od 150 bolesnika koji su sudjelovali u ovom ispitivanju, 41 bolesnik je također istodobno primao antihipertenzivne lijekove. Bolesnici su dozirani na temelju tjelesne težine za početne i doze održavanja. Bolesnici težine > 18 do < 35 kg, ≥ 35 do < 80 kg i > 80 do < 160 kg primali su 40 mg, 80 mg odnosno 160 mg, a doze su titrirane do 80 mg, 160 mg i 320 mg nakon jednog tjedna. 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/1,73m²) ili 3. stadija (GFR 30-59 mL/min/1,73m²). Srednje smanjenje sistoličkog krvnog tlaka bilo je 14,9 mmHg u svih bolesnika (osnovna vrijednost 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (osnovna vrijednost 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u bolesnika bez CKD-a (osnovna vrijednost 135,1 mmHg). Postotak bolesnika koji su postigli ukupnu kontrolu krvnog tlaka (sistolički i dijastolički krvni tlak < 95 percentila) bio je nešto veći u skupini CKD (79,5%) u usporedbi s ne-CKD skupinom (72,2%).

Klinička iskustva u djece ispod 6 godina starosti

Tri su klinička ispitivanja bila provedena na 291 bolesnika u dobi od 1 do 5 godina. Nije bilo djece mlađe od godinu dana uključene u ispitivanje.

U prvom ispitivanju na 90 bolesnika nije pokazan odgovor ovisan o dozi, ali u drugom su ispitivanju na 75 bolesnika više doze valsartana bile povezane s većim smanjenjima krvnog tlaka.

Treće ispitivanje je bilo 6-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje koje je procjenjivalo odgovor ovisan o dozi valsartana u 126 djece dobi od 1 do 5 godina s hipertenzijom, s ili bez kronične bubrežne bolesti randomiziranih na 0,25 mg/kg ili 4 mg/kg tjelesne težine. Na kraju ispitivanja, smanjenje u srednjem sistoličkom krvnom tlaku (engl. *mean systolic blood pressure (MSBP)*)/srednjem dijastoličkom krvnom tlaku (engl. *mean diastolic blood pressure (MDBP)*) s valsartanom 4,0 mg/kg u usporedbi s valsartanom 0,25 mg/kg bio je 8,5/6,8 mmHg, odnosno 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p<0,0001). Slično tome, podgrupa kronične bubrežne bolesti pokazala je smanjenje u MSBP/MDBP s valsartanom 4,0 mg/kg u usporedbi s 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg u odnosu na 1,2/+1,3 mmHg).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene samo valsartana vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2-4 sata s tabletama te unutar 1-2 sata s otopinom. Srednja apsolutna bioraspodivnost iznosi 23% za tablete, odnosno 39% za otopinu. Sistemska izloženost i vršna koncentracija valsartana u plazmi je oko 1,7 puta i 2,2 puta veća s otopinom u usporedbi s tabletama.

Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC-a) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h 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 distribucije 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 djelatan.

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponecijalnu kinetiku razgradnje ($t_{1/2\alpha} < 1$ h, a $t_{1/2\beta}$ oko 9 sati). Valsartan se prvenstveno uklanja putem žuči u stolicu (oko 83% doze) i putem bubrega u urin (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen 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 života valsartana je 6 sati.

U bolesnika sa zatajenjem srca (za 40 mg, 80 mg i 160 mg):

Srednje 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 dvaput na dan). Srednji faktor nakupljanja iznosi oko 1,7. Prividni klirens valsartana nakon oralne primjene iznosi približno 4,5 l/h. Dob ne utječe na prividni klirens u bolesnika sa zatajenjem srca.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Sistemska izloženost valsartanu bila je u nekih starijih ispitanika nešto viša nego u mladim; to, međutim, nije imalo nikakvog kliničkog značaja.

Oštećenje funkcije bubrega

Kao što se i očekuje kada je riječ o tvari čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% ukupnog klirensa iz plazme, nije uočena korelacija između funkcije bubrega i sustavne izloženosti valsartanu. Stoga u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >10 ml/min) dozu ne treba prilagođavati. Trenutno ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina <10 ml/min, kao ni u bolesnika na dijalizi, stoga valsartan treba oprezno primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Valsartan se u velikoj mjeri veže na bjelančevine plazme, pa nije vjerojatno da se može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Otpriblike 70% apsorbirane doze se uklanja putem žuči, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Valsartan se značajno ne metabolizira. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre uočilo se da se izloženost (AUC) udvostručila u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Međutim, nije uočena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stupnja poremećaja funkcije jetre. Valsartan nije ispitan u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (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 (vidjeti informacije o Apsorpciji u dijelu 5.2.).

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 ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

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 ušnog kanala) u potomaka (vidjeti dio 4.6.). Te doze u štakora (600 mg/kg/dan) su otprilike 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi temeljeno na mg/m^2 (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) su 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 uree u plazmi, hiperplazija bubrežnih kanalića i bazofilija u mužjaka). Te doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) su otprilike 6 i 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi temeljeno na mg/m^2 (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

U majmuna svilaša pri sličnim su dozama uočene slične promjene, premda su bile teže, posebno one u bubrezima, gdje su prerasle u nefropatiju, pri kojoj su porasle i vrijednosti uree i kreatinina.

U obje vrste pokusnih životinja uočena je i hipertrofija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Smatra se da su sve te promjene bile posljedica farmakološkog djelovanja valsartana, koji izaziva produženu hipotenziju, posebno u marmozet majmuna. Kod terapijskih doza valsartana koje se primjenjuju u ljudi, izgleda 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 angiotenzin konvertirajućeg 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 u ljudi. U ispitivanju valsartana juvenilni štakori su 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 u 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:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

povidon
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica za film tablete od 40 mg:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000
željezov oksid, žuti (E172)

Film ovojnica za film tablete od 80 mg:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000
željezov oksid, crveni (E172)

Film ovojnica za film tablete od 160 mg:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 28 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Valsacor 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-448314477
Valsacor 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-948378129
Valsacor 160 mg filmom obložene tablete: HR-H-949352696

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. 11. 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. svibnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. svibnja 2021.