

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Valsacor 40 mg filmom obložena tableta
Valsacor 80 mg filmom obložena tableta
Valsacor 160 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca: laktoza monohidrat.
Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidi poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Tablete od 40 mg: žutosmeđe, okrugle, lagano izbočene, s razdjelnom crtom na jednoj strani.
Tablete od 80 mg: ružičaste, okrugle, izbočene, s razdjelnom crtom na jednoj strani.
Tablete od 160 mg: žutosmeđe, ovalne, izbočene, s razdjelnom crtom na jednoj strani.
Tableta se može dijeliti na dvije jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija (samo 40 mg)
Liječenje hipertenzije kod djece i adolescenata u dobi od 6 do manje od 18 godina.

Hipertenzija (samo 80 mg i 160 mg)
Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih i hipertenzije kod djece i adolescenata u dobi od 6 do manje od 18 godina.

Nedavni srčani infarkt (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)
Liječenje klinički stabilnih odraslih bolesnika sa simptomatskim srčanim popuštanjem ili asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke nakon nedavnog (12 sati - 10 dana) infarkta miokarda (pogledajte poglavlja 4.4 i 5.1).

Srčano popuštanje (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)
Liječenje odraslih pacijenata sa simptomatskim zatajenjem srca kada se ACE-inhibitori ne podnose ili kod pacijenata s netolerancijom 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

Hipertenzija (samo 80 mg, 160 mg)
Preporučena početna doza valsartana je 80 mg jedanput na dan. Antihipertenzivni učinak je vidljiv nakon 2 sedmice, a maksimalni učinak postiže se nakon 4 sedmice. Kod nekih bolesnika s neadekvatno reguliranim krvnim pritiskom, doza može biti povećana na 160 mg, najviše do 320 mg. Valsartan se također može davati s ostalim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 and 5.1). Dodatak diuretika kao što je hidrhlortiazid dodatno će kod tih bolesnika sniziti krvni pritisak.

Nakon srčanog infarkta (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)
Liječenje možemo započeti već 12 sati nakon srčanog infarkta. Početna doza je 20 mg dvaput na dan. U sljedećih nekoliko sedmica dozu postepeno povećavamo na 40 mg, 80 mg i 160 mg dvaput na dan. Za uvođenje liječenja na raspolaganju je 40-miligramaska tableta s razdjelnom crtom. Ciljna maksimalna doza je 160 mg dvaput na dan. Općenito se preporučuje da bolesnici dostignu razinu doze od 80 mg dvaput na dan kroz dvije sedmice nakon uvođenja liječenja, a da ciljna maksimalna doza 160 mg dvaput na dan bude dostignuta kroz 3 mjeseca, uzimajući u obzir

bolesnikovu podnošljivost lijeka. Ako se pojave simptomatska hipotenzija ili bubrežna disfunkcija, potrebno je razmotriti smanjivanje doze.

Valsartan mogu uzimati bolesnici nakon srčanog infarkta koji se istovremeno liječe drugim lijekovima, npr. tromboliticima, acetilsalicilnom kiselinom, blokatorima beta- adrenergičkih receptora, statinima i diureticima.

Evaluacija bolesnika nakon infarkta miokarda mora uvijek uključiti procjenu bubrežne funkcije.

Srčano popuštanje (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Preporučena početna doza valsartana je 40 mg dvaput na dan. Dozu postepeno povećavamo na 80 mg i zatim na 160 mg dvaput na dan, do najveće doze koju bolesnik podnosi.

Ako se bolesnik istovremeno liječi diureticima, moramo odvagnuti mogućnost smanjivanja doza. Najveća dnevna doza, upotrijebljena u kliničkim ispitivanjima bila je 320 mg valsartana u dvjema dozama.

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

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih bolesnika.

Oštećena bubrežna funkcija

Nije potrebno prilagođavanje doze za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina >10 ml/min (pogledajte poglavlja 4.4 i 5.2).

Oštećena funkcija jetre

Valsartan je kontraindiciran kod bolesnika sa jakim oštećenjem jetrene funkcije, bilijarnom cirozom i kod bolesnika s kolestazom (pogledajte poglavlja 4.3, 4.4 i 5.2). Kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije bez holestaze, doza valsartana ne smije premašiti 80 mg.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

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

Početna doza je 40 mg jedanput na dan za djecu koja su lakša od 35 kg i 80 mg jedanput za djecu koja su teška 35 kg ili više. Dozu treba prilagoditi na temelju odgovora krvnog pritiska i podnošljivosti. Za maksimalne doze koje su ispitivane u kliničkim pokusima, pogledajte upute u donjoj tablici. Budući da doze veće od navedenih još nisu proučavali, one se ne preporučuju.

Tjelesna težina	Maksimalne doze ispitivane u kliničkim pokusima
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg to <80 kg	160 mg
≥80 kg to ≤160 kg	320 mg

Djeca mlađa od 6 godina

Dostupni podaci opisani su u poglavljima 4.8, 5.1 i 5.2. Sigurnost i djelotvornost Valsacora u djece mlađe od 1 godine nije utvrđena.

Upotreba kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s oštećenom bubrežnom funkcijom

Budući da primjena kod pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min i pedijatrijskih bolesnika na dijalizi još nije istraživana, valsartan se ne preporučuje kod tih bolesnika. Za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina >30 ml/min nije potrebno prilagođavanje doze. Bubrežnu funkciju i kalij u serumu treba brižno pratiti (pogledajte poglavlja 4.4 i 5.2).

Upotreba kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina s oštećenom jetrenom funkcijom

Kao i kod odraslih, valsartan je kontraindiciran kod pedijatrijskih bolesnika s ozbiljno oštećenom jetrenom funkcijom, bilijarnom cirozom i kod bolesnika s kolestazom (pogledajte poglavlja 4.3, 4.4 i 5.2). Ograničena su klinička iskustva s valsartanom kod pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kod tih bolesnika doza valsartana ne smije premašiti 80 mg.

Pedijatrijsko srčano popuštanje i nedavni infarkt miokarda

Zbog nedostatka podataka o neškodljivosti i djelotvornosti, valsartan se ne preporučuje za liječenje srčanog popuštanja i nedavnog srčanog infarkta kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Valsartan se može uzimati neovisno o hrani. Treba ga uzimati s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.
- Ozbiljno oštećena jetrena funkcija, bilijarna ciroza i holestaza.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.6)
- Istovremena primjena Valsacora s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod 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 upotrebi

Hiperkalijemija

Ne preporučuje se istovremena upotreba dodataka kalija, diuretika koji štede kalij, zamjena za sol koji sadrži kalij ili drugih lijekova koji mogu povišati razinu kalija (heparin itd.). Praćenje koncentracije kalija treba smatrati poželjnim.

Oštećena bubrežna funkcija

Budući da trenutačno nema iskustava o sigurnoj primjeni kod bolesnika s klirensom kreatinina $< 10 \text{ ml/min}$ i kod bolesnika na dijalizi, valsartan treba oprezno primjenjivati kod tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina $> 10 \text{ ml/min}$ (pogledajte poglavlja 4.2 i 5.2).

Oštećena funkcija jetre

Kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre bez kolestaze, valsartan treba primjenjivati s oprezom (pogledajte poglavlja 4.2 i 5.2).

Bolesnici s manjkom natrija i/ili hipovolemijom

Kod bolesnika s ozbiljnijim manjkom natrija i/ili hipovolemijom, kao što su oni koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim slučajevima može doći do simptomatske hipotenzije nakon uvođenja terapije valsartanom. Manjak natrija i/ili hipovolemija moraju biti uklonjeni prije početka liječenja valsartanom, na primjer smanjivanjem doze diuretika.

Stenoza bubrežne arterije

Neškodljivost primjene valsartana kod bolesnika sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom solitarnog bubrega nije još potvrđena.

Kratkotrajno davanje valsartana dvanaestorici bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije i renovaskularnom hipertenzijom nije prouzročilo bilo kakve značajne promjene u bubrežnoj hemodinamici, serumskom kreatininu ili urea nitrogena u krvi (BUN). Ipak, budući da drugi lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sistem mogu povećati ureu u krvi i serumski kreatinin kod bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije kod bolesnika koji se liječe valsartanom.

Presadivanje bubrega

Trenutačno nema iskustava o neškodljivosti primjene valsartana kod bolesnika kojima je nedavno izvršena transplantacija bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Valsartanom se ne smiju liječiti bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom jer njihov renin-angiotenzinski sistem nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod drugih vazodilatatora, poseban oprez potreban je kod bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom (HOCM).

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II (AIIRA) ne smiju se uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se ustanovi da je kontinuirana terapija s AIIRA neophodna, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s utvrđenim profilom neškodljivosti za primjenu u trudnoći.

Kad je trudnoća potvrđena, liječenje s AIIRA treba odmah prekinuti, i ako je to prikladno, započeti alternativno liječenje (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.6).

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

Kombinacija kaptoprila i valsartana nije pokazala dodatnu kliničku korist, dok se rizik od nuspojava povećao u usporedbi s liječenjem dotičnim lijekovima (pogledajte poglavlja 4.2 i 5.1). Zbog toga se ne preporučuje kombinacija valsartana i ACE-inhibitora.

Potreban je oprez ako se liječenje uvodi kod bolesnika nakon infarkta miokarda. Evaluacija bolesnika koji su doživjeli infarkt miokarda mora uvijek uključivati procjenu bubrežne funkcije (pogledajte poglavlje 4.2).

Iako upotreba valsartana kod bolesnika s preboljelim infarktom miokarda često rezultira malim sniženjem krvnog pritiska, obično nije potreban prekid terapije zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije ako se slijede upute o doziranju (pogledajte poglavlje 4.2).

Srčano popuštanje (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Rizik od neželjenih dejstava, naročito hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se Valsacor primjenjuje u kombinaciji sa ACE-inhibitorom. Kod 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 mineralokortikoidnog receptora i valsartana takođe se ne preporučuje. Korištenje tih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

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

Primjena Valsacora kod bolesnika sa zatajenjem srca obično ima za posljedicu određeno sniženje krvnog pritiska, ali obično nije potrebno prekinuti terapiju zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije pod uslovom da se slijedi uputstvo o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Kod bolesnika čija bubrežna funkcija može zavisi od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (npr. kod bolesnika s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje ACE-inhibitorom 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 [naziv lijeka] može biti povezana sa oštećenjem bubrežne funkcije.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom

Angioedem u anamnezi

Kod bolesnika liječenih valsartanom izvještavali su o angioedemu, uključujući oticanje larinksa i glotisa koje uzrokuje opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usana, ždrijela i/ili jezika. Neki od tih bolesnika već prije su imali angioedem izazvan drugim lijekovima, uključujući ACE-inhibitore. Bolesnicima kod kojih je došlo do razvoja angioedema treba odmah prekinuti davanje valsartana. Valsartan se ne smije ponovno davati.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena 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 kombinovanom 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 neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

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

Pedijatrijska populacija

Oštećena bubrežna funkcija

Budući da primjena kod pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min i kod pedijatrijskih bolesnika na dijalizi još nije istražena, valsartan se kod tih bolesnika ne preporučuje. Prilagođavanje doze nije potrebno za pedijatrijske bolesnike čiji je klirens kreatinina >30 ml/min (pogledajte poglavlja 4.2 i 5.2). Za vrijeme liječenja valsartanom potrebno je brižno praćenje bubrežne funkcije i serumskog kalija. Osobito se to primjenjuje kad se valsartan daje u prisutnosti nekih drugih stanja (vrućica, dehidracija) zbog vjerovatnog oštećenja bubrežne funkcije.

Oštećena jetrena funkcija

Kao i kod odraslih, Valsacor je kontraindiciran kod pedijatrijskih bolesnika s ozbiljno oštećenom jetrenom funkcijom, bilijarnom cirozom i kod bolesnika s kolestazom (pogledajte poglavlja 4.3 i 5.2). Klinička iskustva s valsartanom kod pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije su ograničena (pogledajte poglavlja 4.3 i 5.2). Kod tih bolesnika doza ne smije premašiti 80 mg.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Valsacor sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na glukozu, laponskim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) sa ARBs, ACEIs, ili aliskirenom:

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom 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 poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istovremena upotreba se ne preporučuje

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 se pokaže da je istovremeno uzimanje neophodno, preporučuje se brižno 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 druge supstanca koje mogu povećati koncentraciju kalija

Ako se smatra da je lijek koji utječe na koncentraciju kalija potreban u kombinaciji s valsartanom, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

Kod istovremene primjene potreban je oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore COX-2, acetilsalicilnu kiselinu > 3 g na dan) i neselektivne NSAID

Kad se antagonisti angiotenzina daju istovremeno s NSAID može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Isto tako, istovremena upotreba antagonista angiotenzina II i NSAID može dovesti do povećanja rizika za pogoršanje bubrežne funkcije i povećanja serumskog kalija. Zbog toga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidratacija bolesnika.

Transmembranski prijenosnici

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

Drugo

U studijama o interakcijama lijekova s valsartanom nisu ustanovili klinički značajne interakcije s valsartanom ili bilo kojom od sljedećih aktivnih supstanci: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom i glibenklamidom.

Pedijatrijska populacija

Kod hipertenzije kod djece i adolescenata gdje su u osnovi česte nenormalnosti bubrega, preporučuje se oprez kod istovremene upotrebe valsartana i drugih supstanci koje inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sistem koji može povećati koncentraciju kalija u serumu. Potrebno je brižno pratiti bubrežnu funkciju i kalij u serumu.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA) ne preporučuje se tokom prvog tromjesečja trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4.). Upotreba AIIRA je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4.).

Epidemiološki podaci o riziku za teratogenost nakon izlaganja ACE-inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće još nisu konačni, međutim, malo povećanje rizika nije moguće isključiti. Iako nema epidemioloških podataka iz kontroliranih studija o riziku s AIIR, sličan rizik može postojati za ovu vrstu lijekova. Osim ako se smatra da je kontinuirano liječenje s AIIRA neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s dokazanim profilom neškodljivosti za primjenu u trudnoći. Kod potvrđene trudnoće, liječenje s AIIRA treba odmah prekinuti, i ako je to prikladno, započeti alternativno liječenje. Poznato je da izloženost AIIRA tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može uzrokovati fetotoksične učinke kod čovjeka (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, kasnije okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežno zatajivanje, hipotenziju, hiperkalijemiju) (također pogledajte poglavlje 5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti).

Ako je do izloženosti AIIRA došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Djecu čije su majke uzimali AIIRA treba brižno promatrati zbog hipotenzije (također pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4.).

Dojenje

Budući da na raspolaganju nema informacija o upotrebi valsartana za vrijeme dojenja, valsartan se ne preporučuje. Bolji izbor je alternativno liječenje s bolje utvrđenim profilom neškodljivosti tokom dojenja, naročito ako se doji novorođenče ili nedonošče.

Plodnost

Valsartan nije imao nuspojave na reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora kod oralnih doza do 200 mg/kg/dan. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene humane doze bazirane na mg/m² (izračun pretpostavlja oralnu dozu od 320 mg/dan i bolesnika od 60 kg).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedene studije o uticaju na sposobnost za vožnju. Kad upravljate motornim vozilom ili mašinom morate imati u vidu da se mogu pojaviti omaglica ili umor.

4.8 Nuspojave

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima na odraslim bolesnicima s hipertenzijom, sveukupna učestalost nuspojava bila je usporediva s placebom i u skladu s farmakologijom valsartana. Izgleda da učestalost nuspojava nije u vezi s dozom ili trajanjem liječenja, a isto tako se ne opaža veza sa spolom, dobi ili rasom.

Nuspojave o kojima su izvještavali u kliničkim ispitivanjima, zatim na temelju iskustava nakon izlaska lijeka na tržište te na temelju laboratorijskih nalaza, navedene su dolje, po organskim sistemima.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti, s najvećom učestalosti na početku, uz primjenu sljedeće dogovorene definicije: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); veoma rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

Unutar svakog grupiranja prema učestalosti, nuspojave su razvrstane prema padajućoj ozbiljnosti.

Za sve nuspojave, o kojima su izvještavali na temelju iskustava nakon izlaska lijeka na tržište i na temelju laboratorijskih nalaza, učestalost nije moguće ustanoviti i zato je navedena kao "nepoznato".

Hipertenzija

Bolesti krvi i limfnog sistema	
nepoznato	snižavanje hemoglobina, snižavanje hematokrita, neutropenija, trombocitopenija
Bolesti imunološkog sistema	
nepoznato	preosjetljivost, uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
nepoznato	povećanje serumskog kalija, hiponatrijemija
Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta	
manje česte	vertoglavica
Krvožilne bolesti	
nepoznato	vaskulitis
Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora	
manje česte	kašalj
Gastrointestinalne bolesti	
manje česte	abdominalna bol
Hepatobilijarne bolesti	
nepoznato	porast vrijednosti funkcionalnih testova jetre, uključujući povećanje serumskog bilirubina
Bolesti kože i potkožnog tkiva	
nepoznato	angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež
Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
nepoznato	mijalgija
Bolesti bubrega i mokraćnih organa	
nepoznato	bubrežno zatajivanje i oštećenje bubrežne funkcije, porast serumskog kreatinina
Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije	
manje česte	umor

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni učinak valsartana bio je procijenjen u dvije randomizirane, dvostruko slijepe kliničke studije (svaka praćena sa produženjem studije) i jednom otvorenom studijom. Ove studije uključivale su 711 pedijatrijskih pacijenata u dobi od 6 do manje od 18 godina sa i bez hronične bolesti bubrega (CKD), od čega je 560 pacijenata primalo valsartan. Uz izuzetak izolovanih poremećaja probavnog sistema (kao što je bol u abdomenu, mučnina, povraćanje) i omaglice, nisu bile utvrđene relevantne razlike s obzirom na vrstu, učestalost i težinu neželjenih reakcija između sigurnosnog profila za pedijatrijske pacijente u dobi od 6 do manje od 18 godina i profila prethodno zabilježenog za odrasle bolesnike.

Neurokognitivna i razvojna procjena pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 16 godina, sveukupno nije pokazala klinički značajne nepoželjne učinke nakon liječenja valsartanom u trajanju do 1 godine.

Sprovedena je objedinjena analiza na 560 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom (od 6 - 17 godina) koji su primali terapiju valsartanom [n=483] ili kombinaciju antihipertenzivne terapije koja uključuje valsartan [n=77]. Od 560 pacijenata, 85 (15,2%) je imalo hroničnu bolest bubrega (osnovni GFR <90 mL/min/1.73m²). Ukupno, 45 (8,0%) pacijenata je prekinulo studiju zbog neželjenih djelovanja. Ukupno 111 (19,8%) pacijenata je doživio neželjeno djelovanje lijeka, gdje su glavobolja (5,4%), vertoglavica (2,3%) i hiperkalemija (2,3%) bili najčešći. Kod pacijenata sa hroničnom bolesti bubrega, najčeća

neželjena djestva na lijekove bila su hiperkalemija (12,9%), glavobolja (7,1%), rast kreatinina u krvi (5,9%) i hipotenzija (4,7%). Kod pacijenata koji nemaju hroničnu bolest bubrega, najčešća neželjena dejstva lijekova bila su glavobolja (5,1%) i vrtoglavica (2,7%). Neželjena dejstva na lijekove su češće zabilježena kod pacijenata koji primaju valsartan u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lijekovima nego kod primjene samog valsartana.

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 (proljev). 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.

Profil neškodljivosti zabilježen u kontroliranim kliničkim studijama na odraslim bolesnicima nakon infarkta miokarda i/ili srčanim popuštanjem razlikovao se od općeg profila neškodljivosti kod hipertenzivnih bolesnika, što može biti povezano s osnovnom bolesti bolesnika. Nuspojave do kojih može doći kod odraslih bolesnika nakon infarkta miokarda i/ili srčanog popuštanja navedene su dolje.

Nakon infarkta miokarda i/ili srčano popuštanje (ispitivano samo kod odraslih bolesnika)

Bolesti krvi i limfnog sistema	
nepoznato	trombocitopenija
Bolesti imunološkog sistema	
nepoznato	preosjetljivost, uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
manje česte	hiperkalijemija
nepoznato	povećani serumski kalij, hiponatrijemija
Bolesti nervnog sistema	
česte	omaglica, ortostatska omaglica
manje česte	sinkopa, glavobolja
Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta	
manje česte	vrtoglavica
Srčane bolesti	
manje česte	srčano popuštanje
Vaskularne bolesti	
česte	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
nepoznato	vaskulitis
Dišne, torakalne i medijastinalne bolesti	

manje česte	kašalj
Bolesti probavnih organa	
manje česte	nauzeja, diareja
Hepatobilijarne bolesti	
nepoznato	povišene vrijednosti funkcionalnih testova jetre
Bolesti kože i potkožnog tkiva	
manje česte	angioedem
nepoznato	osip, pruritus
Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
nepoznato	mijalgija
Bolesti bubrega i mokraćnih organa	
česte	bubrežno zatajivanje i oštećenje bubrežne funkcije
manje česte	akutno bubrežno zatajivanje, porast serumskog kreatinina
nepoznato	povećanje urea nitrogena u krvi
Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije	
manje česte	astenija, umor

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Preveliko doziranje valsartana može prouzročiti izrazitu hipotenziju koja može dovesti do sniženja razine svijesti, cirkulacijski kolaps i/ili šok.

Liječenje

Terapeutski postupci ovise o vremenu ingestije te o vrsti i jakosti simptoma; od prvenstvene važnosti je stabilizacija stanja krvotoka.

Pojavi li se hipotenzija, bolesnika treba položiti vodoravno te povećati volumen krvi.

Nije vjerovatno da valsartan može uklonjen hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, jednokomponentni lijekovi, ATC oznaka: C09CA03.

Odobreno
ALMBIH
11.3.2024.

Aktivni hormon RAAS je angiotenzin II (Ang II), koji nastaje iz angiotenzina I pomoću enzima konvertaze angiotenzina (ACE). Ang II se veže na specifične receptore u staničnim membranama tkiva. Posjeduje široku paletu fizioloških učinaka. Ang II je neposredno i posredno upleten u regulaciju krvnog pritiska. Ang II kao snažan vazokonstriktor uzrokuje neposredni presorski odgovor, a pored toga zadržava natrij i potiče izlučivanje aldosterona.

Valsartan je peroralni, snažan i specifičan antagonist receptora za Ang II. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT₁, koja je odgovorna za učinke Ang II. Povećana plazmatska koncentracija Ang II nakon blokade receptora A₁ valsartanom inducira neblokirane receptore AT₂, što bi trebalo normalizirati učinak receptora AT₁. Valsartan ne pokazuje djelomičnu antagonističku aktivnost na receptore AT₁ i ima dosta (oko 20 000 puta) veći afinitet za receptore AT₁ nego za receptore AT₂.

Valsartan ne inhibira ACE, koja je poznata i kao kininaza II, a to je enzim koji mijenja Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. Antagonisti Ang II ne uzrokuju kašalj jer ne djeluju na ACE i ne jačaju djelovanje bradikinina ili supstancije P. U kliničkim ispitivanjima u kojima su komparirali valsartan s ACE-inhibitorom, učestalost suhog kašlja bila je značajno manja ($p < 0,05$) u bolesnika koji su uzimali valsartan nego u bolesnika koji su uzimali ACE-inhibitor (2,6 % prema 7,9 %). U kliničkom ispitivanju u kojem su bili obuhvaćeni bolesnici s anamnezom suhog kašlja tokom liječenja ACE-inhibitorom, učestalost kašlja bila je 19,5 % kod bolesnika koji su uzimali valsartan i 19 % kod bolesnika koji su uzimali tiazidni diuretik, a kod onih koji su se liječili ACE-inhibitorom 68,5 % ($p < 0,05$). Valsartan se ne veže na druge hormonske receptore ili ionske kanaliće koji imaju važnu ulogu u reguliranju rada srčano-krvožilnog sistema, niti ih blokira.

Hipertenzija (samo 80 mg i 160 mg)

Uzimanje valsartana kod bolesnika s hipertenzijom uzrokuje snižavanje krvnog pritiska bez utjecaja na srčanu frekvenciju.

Kod većine bolesnika do antihipertenzivnog učinka dolazi za 2 sata nakon jedne peroralne doze, a najveće snižavanje krvnog pritiska dostiže se za 4 do 6 sati. Antihipertenzivni učinak održava se 24 sata. Tokom ponavljajućeg doziranja najveće snižavanje krvnog pritiska kod bilo koje doze dostiže se za 2 do 4 sedmice te se održava tokom dugotrajnog liječenja. Ako ga kombiniramo s hidroklorotiazidom, dostižemo znatno dodatno snižavanje krvnog pritiska.

Nakon naglog ukidanja lijeka ne pojavljuje se povratna ("rebound") hipertenzija ili drugi neželjeni klinički događaji.

Kod hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina urinom. U MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) studiji ocjenjivali su redukciju urinarne ekskrecije albumina (UAE) valsartanom (80 - 160 mg/ jedanput dnevno) u usporedbi s amlodipinom (5 - 10 mg jedanput na dan) kod 332 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (prosječna starost 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), s normalnim ili visokim krvnim pritiskom i očuvanom bubrežnom funkcijom (kreatinin u krvi < 120 µmol/l). Nakon 24 sedmice, UAE je bila smanjena valsartanom ($p < 0,001$) za 42 % (-24,2 µg/min; 95-postotni IP (interval pouzdanosti): -40,4 do -19,1) i amlodipinom približno za 3 % (-1,7 µg/min; 95-postotni IP: -5,6 do 14,9), usprkos sličnom sniženju krvnog pritiska u obje skupine.

U Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) studiji istraživali su djelotvornost valsartana u smanjivanju UAE kod 391 bolesnika s hipertenzijom (BP = 150/88 mm Hg) s dijabetesom tipa 2, albuminurijom (prosječno = 102 µg/min; 20 - 700 µg/min) i očuvanom bubrežnom funkcijom (srednja koncentracija kreatinina u serumu = 80 µmol/l). Bolesnici su bili randomizirano podijeljeni na jednu od triju doza valsartana (160, 320 i 640 mg) te su liječeni 30 sedmica. Svrha studije bila je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjivanje UAE kod hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2. Nakon 30 sedmica, postotak promjene UAE bio je signifikantno smanjen za 36 % od polazne vrijednosti uz valsartan 160 mg (95 % IP: 22 do 47 %) i 44 % uz valsartan 320 mg (95% IP: 31 do 54 %). Zaključili su da 160 - 320 mg valsartana uzrokuje klinički značajno smanjivanje UAE kod hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Nakon srčanog infarkta (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VAILANT) bila je randomizirana, kontrolirana, multinacionalna, dvostruko-slijepa studija kod 14.703 bolesnika s akutnim infarktom miokarda i znakovima, simptomima ili radiološki dokazanim kongestivnim srčanim popuštanjem i/ili dokazanom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (očituje se kao istisna frakcija $\leq 40\%$ pomoću radionuklidne ventrikulografije ili $\leq 35\%$ pomoću ehokardiografije ili ventrikularne kontrastne angiografije). Bolesnici su randomizirano podijeljeni tokom 12 sati do 10 dana nakon pojavljivanja simptoma infarkta miokarda na grupu koja je primala valsartan, na grupu koja je primala kaptopril i grupu koja je primala kombinaciju obaju lijekova. Srednje trajanje liječenja bilo je 12 sati. Primarni završni cilj bilo je vrijeme smrtnosti iz svih uzroka.

Valsartan je bio učinkovit kao kaptopril u smanjivanju smrtnosti iz svih uzroka nakon infarkta miokarda. Smrtnost iz svih uzroka bila je slična u grupi s valsartanom (19,9 %), kaptoprilom (19,5 %) i u grupi valsartan + kaptopril (19,3 %). Kombinacija valsartana i kaptoprila nije pokazala dodatnu korist pred samim kaptoprilom. Nije bilo razlika u smrtnosti iz svih uzroka između valsartana i kaptoprila temeljenih na dobi, spolu, rasi, početnoj terapiji ili osnovnoj bolesti. Valsartan je također bio učinkovit u produljivanju vremena i smanjivanju kardiovaskularne smrtnosti, hospitalizacija zbog srčanog popuštanja, ponovljenog infarkta miokarda, oživljenog kardijalnog aresta i nefatalnog moždanog udara (sekundarni sastavljeni završni cilj).

Profil neškodljivosti valsartana bio je konzistentan s kliničkim smjernicama za liječenje bolesnika nakon infarkta miokarda. Što se tiče bubrežne funkcije, zabilježeno je podvostručenje vrijednosti kreatinina u serumu kod 4,2 % bolesnika liječenih valsartanom, kod 4,8 % bolesnika liječenih kombinacijom valsartan+kaptopril i kod 3,4 % bolesnika liječenih kaptoprilom. Do prekida zbog raznih vrsta bubrežne disfunkcije došlo je kod 1,1 % bolesnika liječenih valsartanom, kod 1,3 % bolesnika liječenih kombinacijom valsartan+kaptopril i kod 0,8 % bolesnika liječenih kaptoprilom. Procjena bubrežne funkcije mora biti uključena u evaluaciju bolesnika nakon infarkta miokarda.

Ne postoji razlika u smrtnosti iz svih uzroka, kardiovaskularnoj smrtnosti i pobolu ako se beta-blokatori primjenjuju zajedno s kombinacijom valsartan+kaptopril, samo s valsartanom ili samo s kaptoprilom. Bez obzira na liječenje, smrtnost je bila niža u grupi bolesnika liječenih beta-blokatorima, što upućuje da je poznata dobrobit beta-blokatora u ovoj populaciji bila očuvana tokom ovog ispitivanja

Srčano popuštanje (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Val-HeFT je bio randomizirani, kontrolirani klinički pokus s valsartanom koji je uspoređivan s placebom na morbiditet i mortalitet kod 5010 bolesnika sa srčanim popuštanjem, prema NYHA klasifikaciji II stupnja (62 %), III stupnja (36 %) i IVstupnja (2 %), s istisnom frakcijom lijeve klijetke < 40 % i unutrašnjim promjerom lijevog ventrikula u diastoli (LVIDD) > 2,9 cm/m², a koji su bili na bazičnoj terapiji koja je uključivala ACE-inhibitore (93 %), diuretike (86 %), digoksin (67 %) i beta-blokatore (36 %). Srednja dnevna doza valsartana u studiji Val-HeFT bila je 254 mg. Studija je imala dva primarna cilja: smrtnost zbog svih uzroka (vrijeme smrti) i ukupno mortalitet i morbiditet zbog srčanog popuštanja (vrijeme prvog morbiditetnog događaja) definirano kao smrt, nagla smrt bez oživljavanja, hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja ili intravensko davanje inotropnog ili vazodilatatornog lijeka tokom 4 ili više sati, bez hospitalizacije.

Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka bila je slična (p = NS) u grupi koja je primala valsartan (19,7 %) s grupom na placebo (19,4 %). Najvažnija korist bila je 27,5 %-tna (95 % IP: 17 do 37 %) redukcija rizika za vrijeme do prve hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja (13,9 % vs. 18,5 %). Rezultati koji, čini se, govore u prilog placebo (ukupni mortalitet i morbiditet bio je 21,9 % u placebo grupi prema 25,4 % u valsartan grupi) zabilježeni su kod bolesnika koji su primali trojnu kombinaciju ACE-inhibitora, beta-blokatora i valsartana.

U podskupini bolesnika koji nisu primali ACE-inhibitor (n = 366), dobrobiti za morbiditet bile su najveće. U toj podskupini smrtnost iz svih uzroka bila je značajno smanjena s valsartanom u usporedbi s placebom, za 33 % (95 % IP: -6 % do 58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo), a rizik sastavljenog mortaliteta i morbiditeta bio je signifikantno reduciran za 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo).

Kod bolesnika koji su primali ACE-inhibitor bez beta-blokatora, smrtnost iz svih uzroka bila je slična (p = NS) u grupi s valsartanom (21,8 %) i grupi s placebom (22,5 %). Rizik sastavljenog mortaliteta i morbiditeta bio je signifikantno reduciran, za 18,3 % (95 % IP: 8 % do 28 %) s valsartanom u komparaciji s placebom (31,0 % vs. 36,3 %).

U cjelokupnoj Val-HeFT populaciji, bolesnici liječeni valsartanom pokazali su signifikantno poboljšanje prema NYHA klasifikaciji, poboljšanje znakova srčanog popuštanja i simptoma, uključujući dispneju, edem i srčane šumove u komparaciji s placebom. Bolesnici liječeni valsartanom imali su, u odnosu na one liječene placebo, veću kvalitetu života dokazanu promjenama na Minnesota ljestici za ocjenu kvalitete života bolesnika sa srčanim popuštanjem (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) na završetku ispitivanja u odnosu na početne vrijednosti. Kod bolesnika liječenih valsartanom, istisna frakcija se signifikantno povećala, a LVIDD se značajno smanjio od početne vrijednosti do završetka ispitivanja, u odnosu na placebo.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolisana 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 kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA

NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju 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 istovremeno primjenjivati kod 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 kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom 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 grupi 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 grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni učinak valsartana bio je evaluiran u četirima randomiziranim, dvostruko-slijepim kliničkim studijama kod 561 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina i kod 165 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 6 godina. Bolesti bubrega i mokraćnog trakta te gojaznost bila su najčešća medicinska stanja koja su mogu doprinijeti hipertenziji kod djece uključene u ove studije.

Klinička iskustva kod djece u dobi od ili iznad 6 godina

U kliničkoj studiji koja je obuhvatila 261 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 16 godina, bolesnici koji su bili teški < 35 kg primali su 10, 40 ili 80 mg valsartana u obliku tableta (niska, srednja i visoka doza), a bolesnici koji su bili teški ≥35 kg primali su 20, 80 i 160 mg valsartana u obliku tableta (niska, srednja i visoka doza). Na završetku druge sedmice, valsartan je smanjio i sistolički i dijastolički krvni pritisak ovisno o vrsti doze. Općenito, tri razine doze valsartana (niska, srednja i visoka) signifikantno snižavaju sistolički krvni pritisak za 8, 10 i 12 mm Hg od početne vrijednosti. Bolesnici su bili ponovno randomizirani na one koji su primali istu dozu valsartana i one koji su bili prebačeni na placebo. Kod bolesnika koji su nastavili primati srednje i visoke doze valsartana, najniže vrijednosti sistoličkog krvnog pritiska bile su 4 - 7 mm Hg niže nego kod bolesnika koji su primali placebo. Kod bolesnika koji su primali nisku dozu valsartana, najniži sistolički krvni pritisak bio je sličan onome kod bolesnika koji su primali placebo. Općenito, antihipertenzivni učinak valsartana bio je konzistentan kroz sve demografske podskupine.

Druga klinička studija obuhvatila je 300 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina. Prikadni bolesnici bili su randomizirano podijeljeni na one koji su primali tablete valsartana ili tablete enalapрила tokom 12 sedmica. Djeca koja su bila teška između ≥18 kg i <35 kg primala su 80 mg valsartana ili 10 mg enalapрила; ona između ≥35 kg i <80 kg primala su 160 mg valsartana ili 20 mg enalapрила; ona teška ≥80 kg primala su 320 mg valsartana ili 40 mg enalapрила. Sniženje sistoličkog krvnog pritiska bilo je usporedivo kod bolesnika koji su primali valsartan (15 mm Hg) i enalapril (14 mm Hg) (non-inferiority p-vrijednost < 0,0001). Dosljednost rezultata zabilježena je za dijastolički krvni pritisak sa sniženjem od 9,1 mm Hg kod valsartana i 8,5 mm Hg kod enalapрила.

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%).

Kliničko iskustvo kod djece mlađe od 6 godina

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). Europska Agencija za lijekove odrekla se obaveze da izloži rezultate studija s valsartanom za sve podskupine pedijatrijske populacije kod srčanog popuštanja i srčanog popuštanja nakon nedavnog infarkta miokarda. Pogledajte poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralnog davanja samog valsartana, vršna plazmatska koncentracija valsartana u obliku tableta dostignuta je za 2 - 4 sata i za 1 - 2 sata kad je lijek u obliku otopine. Srednja apsolutna bioraspoloživost je 23 % za tablete i 39 % za otopinu. Hrana smanjuje izloženost (mjerenu kao AUC) valsartanu za oko 40 %, a vršnu plazmatsku koncentraciju (C_{max}) za oko 50 %. Koncentracije valsartana u plazmi oko 8 sati nakon doziranja slične su za hranjenu grupu i onu koja je bila natašte. To smanjenje AUC nije povezano s klinički signifikantnim smanjenjem terapijskog učinka, pa se valsartan zbog toga može davati s hranom ili bez nje.

Raspodjela

Steady-state volumen distribucije valsartana nakon intravenoznog davanja je oko 17 litara i pokazuje da se valsartan ne raspodjeljuje opsežno po tkivima. Valsartan se u velikoj količini veže na bjelancevine seruma (94 - 97 %), najviše na serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne biotransformira u velikom opsegu jer se samo oko 20 % doze vraća kao metaboliti. Hidroksi metabolit je otkriven u plazmi u niskoj koncentraciji (manje od 10 % AUC valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki inaktivan.

Eliminacija Valsartan pokazuje multiekspencijalnu kinetiku opadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ sat i $t_{1/2\beta}$ oko 9 sati). Valsartan se primarno izlučuje stolicom (oko 83 % doze) i kroz bubrege urinom (približno 13 % doze), većinom kao nepromijenjeni lijek.

Nakon intravenozne primjene, plazmatski klirens valsartana je približno 2 l/h, a njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30 % ukupnog klirensa). Poluvrijeme valsartana je približno 6 sati.

Kod bolesnika sa srčanim popuštanjem (samo 40 mg, 80 mg i 160 mg)

Prosječno vrijeme za dostizanje vršne koncentracije i poluvrijeme eliminacije valsartana kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem slično je onom koje je zabilježeno kod zdravih dobrovoljaca. AUC i C_{max} valsartana su skoro proporcionalni povećanju doze u kliničkom rasponu doziranja (40 do 160 mg dvaput na dan). Prosječni faktor akumulacije je približno 1,7. Očigledni klirens valsartana nakon oralnog davanja je približno 4,5 l/h. Dob ne utječe na očigledni klirens kod bolesnika sa srčanim popuštanjem.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Kod nekih starijih bolesnika primijećena je nešto veća sistemna izloženost valsartanu nego kod mlađih. Ipak, ta činjenica nije pokazala da bi imala bilo kakvu kliničku važnost.

Oštećena bubrežna funkcija

Kao što se očekuje za spoj čiji bubrežni klirens iznosi samo 30 % ukupnog plazmatskog klirensa, nije nađena veza između bubrežne funkcije i sistemne izloženosti valsartanu. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina > 10 ml/min). Trenutačno nema iskustava o neškodljivosti primjene valsartana kod bolesnika s klirensom kreatinina < 10 ml/min i kod bolesnika koji se liječe dijalizom. Zato kod tih bolesnika valsartan treba oprezno upotrebljavati (pogledajte poglavlja 4.2 i 4.4).

Budući da se u velikoj mjeri valsartan veže na plazmatske bjelancevine, nije vjerovatno da bi se uklonio dijalizom.

Oštećena funkcija jetre

Okolo 70 % apsorbirane doze izlučuje se sa žuč, većinom u nepromijenjenom obliku. Valsartan nije podvrgnut nikakvoj značajnoj biotransformaciji. Podvostručenje izloženosti opazili su kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre, u usporedbi sa zdravim osobama. Ipak nije primijećena korelacija između koncentracija valsartana u plazmi, u odnosu na stupanj jetrene disfunkcije. Valsartan nije bio ispitivan kod bolesnika s jakim oštećenjem jetrene funkcije (pogledajte poglavlja 4.2, 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

U studiji na 26 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika (dob 1 do 16 godina) koji su primili jednokratnu dozu valsartana u obliku suspenzije (prosječno: 0,9 do 2 mg/kg, najveća doza 80 mg), klirens valsartana (litre/h/kg) bio je usporediv u dobnom rangu od 1 do 16 godina i sličan onome kod odraslih koji su primili isti oblik lijeka.

Oštećena bubrežna funkcija

Budući da nije ispitivana primjena kod pedijatrijskih bolesnika sa klirensom kreatinina < 30 ml/min i kod pedijatrijskih bolesnika na dijalizi, valsartan se ne preporučuje za te bolesnike. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina > 30 ml/min. Potrebno je brižno pratiti bubrežnu funkciju i kalij u serumu (pogledajte poglavlja 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za čovjeka na temelju uobičajenih studija o farmakološkoj neškodljivosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu.

Kod štakora su maternalne toksične doze za (600 mg/kg/dan) tokom zadnjih dana bređosti i tokom dojenja prouzročile smanjeno preživljavanje, manju tjelesnu masu i usporen razvoj (uho koje nije priraslo i otvoren slušni kanal) kod potomaka (pogledajte poglavlje 4.6). Te doze kod štakora (600 mg/kg/dan) su približno 18 puta veće od najveće preporučene doze za ljude (izračun na temelju mg/m²; izračun predviđa peroralnu dozu 320 mg/dan i bolesnika teškog 60 kg).

U prekliničkim studijama o neškodljivosti, velike doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne mase) uzrokuju kod štakora smanjivanje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i znakove promijenjene hemodinamike bubrega (lagano povišena urea u plazmi i hiperplazija bubrežnih tubula te bazofilija kod mužjaka). Te doze (200 do 600 mg/kg/dan) su kod štakora približno 18 puta veće od najveće preporučene doze za ljude (izračun na temelju mg/m²; izračun predviđa peroralnu dozu 320 mg/dan i bolesnika od 60 kilograma).

Kod marmozeta su promjene kod sličnih doza bile slične ali jače izražene, osobito u bubrezima, gdje su se promjene razvile u nefropatiju koja uključuje povećanje uree i kreatinina.

Hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica zabilježena je kod obje vrste. Za sve promjene se smatra da su uzrokovane farmakološkim učinkom valsartana, koji izaziva produljenu hipotenziju, osobito kod marmozeta. Za terapijske doze valsartana kod čovjeka, hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica nema izgleda nikakve važnosti.

Pedijatrijska populacija

Dnevno oralno doziranje valsartana novorođenim i mladim štakorima (od 7. do 10. dana nakon rođenja), u dozama nižim i od 1 mg/kg/dan (oko 10 - 35 % najveće preporučene pedijatrijske doze od 4 mg/kg/dan na temelju sistemne izloženosti) izaziva perzistirajuće oštećenje bubrega. Ovi gore spomenuti učinci predstavljaju očekivane prekomjerne farmakološke učinke inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzina II (tip 1); takvi učinci su primijećeni ako su štakori dozirani tokom prvih 13 dana života. Taj period je u koincidenciji s 36 sedmica gestacije kod čovjeka, koja se može povremeno produžiti sve do 44 sedmice nakon začeća. U juvenilnoj studiji valsartanom, štakori su dozirani sve do 70. dana te se ne mogu isključiti učinci na sazrijevanje bubrega (postnatalno 4 - 6 sedmica).

Funkcionalno bubrežno sazrijevanje kod čovjeka je kontinuirani proces tokom prve godine života. Posljedično, klinička važnost za djecu u dobi < 1 godine ne može se isključiti. Pretklinički podaci ne ukazuju na proučavanje neškodljivosti kod djece starije od 1 godine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tableta

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon
premreženi natrij karmelozat
bezvodni koloidni silicij-dioksid
magnezij-stearat

Film-ovojnica tableta od 40 mg

hipromeloza
titan-dioksid (E171)
žuti željezo-oksidi (E172)
makrogol 4000

Film-ovojnica tableta od 80 mg

hipromeloza
titan-dioksid (E171)
crveni željezo-oksidi (E172)
makrogol 4000

Film-ovojnica tableta od 160 mg

hipromeloza
titan-dioksid (E171)
žuti željezo-oksidi (E172)
crveni željezo-oksidi (E172)
makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere kod čuvanja lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C, u originalnoj ambalaži.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 filmom obloženih tableta od 40 mg (2 blistera po 15 tableta), u kutiji.

Blister (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 filmom obloženih tableta od 80 mg (2 blistera po 15 tableta), u kutiji.

Blister (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmom obloženih tableta od 160 mg (4 blistera po 7 tableta), u kutiji.

Blister (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmom obloženih tableta od 160 mg (2 blistera po 14 tableta), u kutiji.

Blister (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 filmom obloženih tableta od 160 mg (2 blistera po 15 tableta), u kutiji.

Odobreno
ALMBIH
11.3.2024.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Krka Farma d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125A, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Valsacor, 40 mg, x30 filmom obloženih tableta (2 blistera po 15 tableta)

04-07.3-2-6442/22 od 11.03.2024. godine

Valsacor, 80 mg, x30 filmom obloženih tableta (2 blistera po 15 tableta)

04-07.3-2-6441/22 od 11.03.2024. godine

Valsacor, 160 mg, x28 filmom obloženih tableta (4 blistera po 7 tableta)

04-07.3-2-6440/22 od 11.03.2024. godine

Valsacor, 160 mg, x28 filmom obloženih tableta (2 blistera po 14 tableta)

04-07.3-2-6439/22 od 11.03.2024. godine

Valsacor, 160 mg, x30 filmom obloženih tableta (2 blistera po 15 tableta)

04-07.3-2-6438/22 od 11.03.2024. godine

Datum revizije:

11.03.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
11.3.2024.**