

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Valsacor 320 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 320 mg valsartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Sadrži laktozu (114 mg po tableti) i natrij (1,50 mg po tableti), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svjetlosmeđe, bikonveksne filmom obložene tablete kapsulastog oblika, s urezom na jednoj strani, dimenzija oko 16 mm x 8,5 mm.

Tableta se može razdijeliti u jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Preporučena početna doza lijeka Valsacor 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 još dodatno sniziti krvni tlak.

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 nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Valsacor je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom te 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 viša od 80 mg.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

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

Početna 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 najviše doze koje su bile ispitivane u kliničkim ispitivanjima vidjeti tablicu u nastavku.

Doze više od navedenih nisu bile ispitivane pa se stoga ne preporučuju.

Težina	Najveća doza tablete ispitivane 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 viša od 80 mg.

Zatajivanje srca i nedavni infarkt miokarda u djece

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

Način primjene

Valsacor se može uzimati neovisno o obroku i treba se uzeti s vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Istodobna primjena lijeka Valsacor s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkalemija

Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij i ostalim tvarima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti kontrola kalija.

Oštećena funkcija 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. U odraslih bolesnika s klirensom kreatinina >10 ml/min dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze, valsartan 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 početka liječenja valsartanom. Nedostatak natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja valsartanom, na primjer smanjenjem doze diuretika.

Stenoza bubrežne arterije

U bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u slučaju 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 bubrežne hemodinamike, serumskog kreatinina ili dušika iz uree u krvi (BUN, od engl. *blood urea nitrogen*). Međutim, 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 se ne bi trebalo liječiti valsartanom jer njihov sustav renin-angiotenzin 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 opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom (HOCM – engl. *Hypertrophic obstructive cardiomyopathy*).

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA, engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ako nastavak liječenja AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjensku 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 sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Ostala stanja koja stimuliraju sustav renin-angiotenzin

U bolesnika u kojih funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava renin-angiotenzin

(npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje inhibitorima konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori) bilo je povezano s pojavom oligurije i/ili progresivne azotemije, a u rijetkim slučajevima i s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. S obzirom da je valsartan antagonist angiotenzina II, ne može se isključiti mogućnost oštećenja funkcije bubrega kod primjene valsartana.

Angioedem u anamnezi

Angioedem, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji je uzrokovao opstrukciju 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. Primjena lijeka Valsacor mora se odmah prekinuti u bolesnika u kojih se razvio angioedem i ne smije se 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 provoditi samo 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, valsartan je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije 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 funkcije jetre su ograničena. U tih bolesnika doza valsartana ne smije biti viša 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 sustava renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s ARB (engl. angiotensin II receptor blocker), ACEI ili aliskirenom

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

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 drugi lijekovi koji mogu povećati razinu kalija

Ako se smatra da je neophodna istodobna primjena valsartana i lijeka koji utječe na razinu kalija, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

Oprez je potreban kod istodobne primjene

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (> 3 g/dan), i neselektivne nesteroidne protuupalne lijekove

Ako se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s NSAIL-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Pored toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i NSAIL-a može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega i dovesti do porasta kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje funkcije bubrega 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 lijekova: 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 lijekova koji 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.).

Na temelju epidemioloških dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA), sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ako nastavak liječenja AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah

prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost antagonistima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjenu bubrežnu funkciju, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju); vidjeti također dio 5.3.

Ako je došlo do izloženosti antagonistima angiotenzin II receptora od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

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

Dojenje

Budući da nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja, Valsacor 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 do najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najveće preporučene doze za ljude na temelju mg/m^2 (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Pri upravljanju vozilima i rukovanju strojevima potrebno je voditi računa o tome da se mogu javiti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika s hipertenzijom, ukupna incidencija nuspojava bila je usporediva s placebom te je u skladu s farmakologijom valsartana. Čini se da incidencija nuspojava nije povezana s dozom ni trajanjem liječenja, a nije uočena ni povezanost sa spolom, dobi ili rasom.

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

Nuspojave

Nuspojave su navedene prema učestalosti, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve; 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 skupine 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, hiponatremija
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	Povišenje vrijednosti pokazatelja funkcije jetre, uključujući porast vrijednosti serumskog bilirubina
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 funkcije bubrega, porast vrijednosti serumskog kreatinina
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 (svako praćeno produljenim razdobljem ili ispitivanjem) te u jednom otvorenom ispitivanju. Ta ispitivanja uključivala su 711 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do ispod 18 godina s ili bez kronične bolesti bubrega (CKD), od kojih je 560 bolesnika primilo valsartan. Uz izuzetak izoliranih gastrointestinalnih poremećaja (kao što su bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje) i omaglice, nisu bile utvrđene značajne razlike s obzirom na tip, učestalost i težinu nuspojava između sigurnosnog profila za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do ispod 18 godina i onih koji su prethodno zabilježeni 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 koja je uključivala valsartan [n=77]. Od 560 bolesnika, 85 (15,2%) imalo je kroničnu bolest bubrega (početni GFR <90 ml/min/1,73 m²). Sveukupno, 45 bolesnika (8,0%) prekinulo je ispitivanje zbog štetnih događaja. Ukupno 111 bolesnika (19,8%) dobilo je nuspojave od kojih su najčešće bile glavobolja (5,4%), omaglica (2,3%) i hiperkalemija (2,3%). U bolesnika s kroničnom bolešću bubrega najčešće su nuspojave bile hiperkalemija (12,9%), glavobolja (7,1%), povišeni kreatinin u krvi (5,9%) i hipotenzija (4,7%). U bolesnika bez kronične bolesti bubrega, 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.

Antihipertenzivni učinak valsartana u djece u dobi od 1 do manje od 6 godina procijenjen je u tri randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja (nakon svakog od 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 dva sljedeća ispitivanja u kojem 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 bolesnika (1%) su prekinula ispitivanje zbog štetnog događaja te u otvorenom ispitivanju ili produženom razdoblju četiri bolesnika (2,1%) su prekinuta ispitivanja zbog štetnog događaja. U dvostruko slijepom razdoblju 13 (7,0%) bolesnika je imalo 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 hiperkalemija za jednog bolesnika u svakom razdoblju. Nije bilo slučajeva hipotenzije ili vrtoglavice ni u razdoblju dvostruko slijepog ni otvorenog ispitivanja.

Hiperkalemija je bila češće zabilježena u djece i adolescenata u dobi od 1 do manje od 18 godina koji su u podlozi imali kroničnu bolest bubrega. Rizik hiperkalemije 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 odraslih 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 u nastavku:

- **Nakon infarkta miokarda i/ili zatajenja 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	Hiperkalemija
Nepoznato	Povišenje vrijednosti serumskog kalija, hiponatremija
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 funkcije bubrega
Manje često	Akutno zatajenje bubrega, porast vrijednosti serumskog kreatinina
Nepoznato	Porast 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 nuspojava: [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 na leđa i korigirati volumen krvi.

Valsartan se vjerojatno ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II, čisti; ATK oznaka: C09CA03

Mehanizam djelovanja

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 neblokiran AT₂ receptor, koji vjerojatno djeluje kao protuteža učincima AT₁ receptora. Valsartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptor i ima znatno (oko 20 000 puta) veći afinitet za AT₁ receptor 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, incidencija suhog kašlja je bila značajno niža ($p < 0,05$) u bolesnika liječenih valsartanom, nego u bolesnika liječenih ACE inhibitorom (2,6% naspram 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% bolesnika liječenih ACE inhibitorom ($p < 0,05$).

Hipertenzija

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

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 ponovljenom 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 značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije niti drugih klinički štetnih događaja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina urinom. U ispitivanju MARVAL (engl. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) ocjenjivano 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 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipin: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), normalnim ili povišenim krvnim tlakom i očuvanom renalnom funkcijom (kreatinin u krvi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). U 24. tjednu izlučivanje albumina urinom je bilo smanjeno ($p < 0,001$) za 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom te otprilike 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Kliničko ispitivanje DROP (engl. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dodatno je ispitalo djelotvornost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina urinom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak = 150/88 mmHg) s dijabetes melitusom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) i očuvanom bubrežnom funkcijom (srednja vrijednost kreatinina u serumu = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Bolesnici su randomizirani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) te liječeni 30 tjedana. Cilj ispitivanja bio je određivanje optimalne doze valsartana za smanjenje izlučivanja albumina urinom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2. U 30. tjednu izlučivanje albumina urinom bilo 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.

Ostalo: 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 hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

ALTITUDE (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 (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni učinak valsartana procijenjen je u četiri randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja na 561 pedijatrijskom bolesniku u dobi od 6 do 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 mm Hg od početne vrijednosti. Bolesnici su bili ponovno randomizirani ili na nastavak primanja iste doze valsartana ili su se prebacili na placebo. U bolesnika koji su nastavili primati srednje i visoke doze valsartana, najniži krvni tlak bio je -4 i -7 mm Hg niži nego u bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika koji su primali nisku dozu valsartana, najniži sistolički krvni tlak bio je sličan tlaku bolesnika koji su primali placebo. Općenito je antihipertenzivni učinak valsartana ovisan o dozi bio dosljedan za sve demografske podskupine.

U drugom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 300 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 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, podobni bolesnici (sistolički krvni tlak ≥ 95 percentila za dob, spol i visinu) primili su valsartan tijekom 18 mjeseci radi ocjenjivanja sigurnosti primjene i podnošljivosti. Od 150 bolesnika koji su sudjelovali u ovom ispitivanju, 41 bolesnik je također istodobno primao antihipertenzivne lijekove. Bolesnicima je bila određena doza na temelju kategorije tjelesne težine za početnu dozu i dozu održavanja. Bolesnici težine od ≥ 18 do <35 kg, ≥ 35 do <80 kg odnosno ≥ 80 do <160 kg primali su 40 mg, 80 mg odnosno 160 mg, a doze su titrirane na, redom

80 mg, 160 mg odnosno 320 mg nakon tjedan dana. Polovica uključenih bolesnika (50,0%, n=75) imala je kroničnu bolest bubrega, pri čemu je 29,3% (44) bolesnika imalo kroničnu bolest bubrega 2. stadija (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) ili 3. stadija (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Srednja sniženja sistoličkog krvnog tlaka iznosila su 14,9 mmHg u svih bolesnika (početna vrijednost 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (početna vrijednost 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u bolesnika bez kronične bolesti bubrega (početna vrijednost 135,1 mmHg). Postotak bolesnika koji su postigli kontrolu cjelokupnog krvnog tlaka (sistolički i dijastolički krvni tlak <95 percentila) bio je malo veći u skupini bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (79,5%) nego u skupini bez kronične bolesti bubrega (72,2%).

Klinička iskustva u djece ispod 6 godina starosti

Tri su klinička ispitivanja bila provedena na 291 bolesnika u dobi od 1 do 5 godina. Nije bilo djece mlađe od godine 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 u dobi od 1 do 5 godina s hipertenzijom, sa ili bez kronične bubrežne bolesti randomiziranih 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 je pokazala 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 ukinula je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s valsartanom u svim podskupinama pedijatrijske populacije sa zatajenjem srca i zatajenjem srca nakon nedavnog infarkta miokarda. Vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2–4 sata s tabletama te unutar 1-2 sata s otopinom. Srednja apsolutna bioraspoloživost 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 valsartanu (mjereno pomoću AUC) za približno 40%, a vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za približno 50%, iako su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 sati nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, navedeno smanjenje AUC nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka te se stoga valsartan može uzimati s ili bez hrane.

Distribucija

Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na proteine u serumu (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. Hidroksi metabolit je nađen u plazmi u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki djelatlan.

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku razgradnje (t_{1/2α} <1 h i t_{1/2β} oko 9 h). Valsartan se

primarno izlučuje putem žuči u stolicu (oko 83% doze) i putem bubrega u urin (oko 13% doze), uglavnom u nepromijenjenom obliku. Nakon intravenske primjene, plazmatski klirens valsartana iznosi oko 2 l/h, a njegov renalni klirens iznosi 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme života valsartana je 6 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U nekih starijih ispitanika opažena je nešto veća sistemska izloženost valsartanu nego u mlađih ispitanika; međutim, to se nije pokazalo klinički značajnim.

Oštećena funkcija bubrega

Kao što se i očekuje za tvar čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% od ukupnog plazmatskog klirensa, nije opažena korelacija između renalne funkcije i sistemske izloženosti valsartanu. Stoga u bolesnika s oštećenjem 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 primjenjivati s oprezom u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Valsartan se u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, pa nije vjerojatno da bi se mogao odstraniti dijalizom.

Oštećena funkcija jetre

Približno 70% apsorbirane doze se eliminira putem žuči, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Valsartan se značajno ne metabolizira. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre uočilo se da se izloženost (AUC) udvostručila u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Međutim, nije opažena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stupnja poremećaja funkcije jetre. Valsartan nije ispitivan 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 karcinogenog potencijala.

U štakora, toksične doze za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije dovele su do smanjenja preživljenja, manjeg prirasta težine i odgođenog razvoja (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6.). Te doze u štakora (600 mg/kg/dan) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi na temelju mg/m² (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) uzrokovale su u štakora sniženje pokazatelja koji se odnose na crvene krvne stanice (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), a bilo je i znakova promjene renalne hemodinamike (blago povišena vrijednost uree u plazmi, hiperplazija bubrežnih kanalića i bazofilija u mužjaka). Te doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) su približno 6 i 18 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi, na temelju mg/m² (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesnikom tjelesne težine od

60 kg).

U majmuna svilaša pri sličnim dozama promjene su bile slične, premda teže, osobito u bubregu gdje su te promjene progredirale do nefropatije, što je uključivalo povišenje uree i kreatinina.

U obje vrste pokusnih životinja uočena je i hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da su sve te promjene bile uzrokovane farmakološkim djelovanjem valsartana, koje dovodi do prolongirane hipotenzije, posebno u marmozet majmuna. Kod terapijskih doza valsartana koje se primjenjuju u ljudi, izgleda da hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih stanica nema nikakvog značaja.

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 su juvenilni štakori primali doze do 70. dana pa se ne mogu isključiti učinci na sazrijevanje bubrega (4-6 tjedana nakon okota). Funkcionalno sazrijevanje bubrega je trajan proces u prvoj godini života 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

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): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

HR-H-531143665

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.12.2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača 2022.