

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Valnorm 80 mg filmom obložene tablete
Valnorm 160 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Valnorm 80 mg filmom obložene tablete

Blijedocrvena, okrugla filmom obložena tableta kosih rubova, s urezom na jednoj strani tablete i utisnutim oznakama "D" s jedne strane ureza te "V" s druge strane ureza i "NVR" na drugoj strani tablete. Promjer tablete je približno 8,2 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

Valnorm 160 mg filmom obložene tablete

Sivonarančasta, ovalna filmom obložena tableta, blago konveksna, s urezom na jednoj strani tablete i utisnutim oznakama "DX" s jedne strane ureza te "DX" s druge strane ureza i "NVR" na drugoj strani tablete. Dužina tablete je približno 14,2 mm, a širina približno 5,7 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija (Valnorm 80 mg i 160 mg)

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

Nedavni infarkt miokarda (Valnorm 80 mg i 160 mg)

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

Zatajenje srca (Valnorm 80 mg i 160 mg)

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doza lijeka od 20 mg ili 40 mg može se postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži valsartan u potrebnoj dozi.

Doziranje

Hipertenzija (Valnorm 80 mg i 160 mg)

Preporučena početna doza Valnorma je 80 mg jedanput dnevno. Antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna liječenja. U nekih bolesnika u kojih krvni tlak nije primjereno kontroliran, doza se može povećati do 160 mg, odnosno najviše do 320 mg.

Valnorm se može uzimati istodobno s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.). Dodatak diuretika, poput hidroklorotiazida, u tih će bolesnika dodatno sniziti krvni tlak.

Nedavni infarkt miokarda (Valnorm 80 mg, 160 mg)

U klinički stabilnih bolesnika, liječenje može započeti već 12 sati nakon infarkta miokarda. Nakon početne doze od 20 mg dvaput dnevno, dozu valsartana potrebno je titrirati do 40 mg, 80 mg ili 160 mg dvaput dnevno tijekom sljedećih nekoliko tjedana. Početna doza lijeka može se postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži valsartan u potrebnoj dozi.

Maksimalna ciljna doza je 160 mg dvaput dnevno. Općenito se preporučuje da bolesnici dostignu dozu od 80 mg dvaput dnevno u roku dva tjedna od početka liječenja, a da se maksimalna ciljna doza od 160 mg dvaput dnevno dostigne za tri mjeseca, ovisno o tome kako bolesnik podnosi liječenje. Ako se pojavi simptomatska hipotenzija ili poremećaj funkcije bubrega, potrebno je razmotriti smanjenje doze.

Valsartan se može koristiti u bolesnika koji primaju druge lijekove za liječenje stanja nakon infarkta miokarda, npr. trombolitike, acetilsalicilatnu kiselinu, beta blokatore, statine i diuretike. Ne preporučuje se istodobna primjena s ACE inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Za procjenu stanja bolesnika nakon infarkta miokarda potrebno je uvijek uključiti procjenu funkcije bubrega.

Zatajenje srca (Valnorm 80 mg i 160 mg)

Preporučena početna doza valsartana je 40 mg dvaput dnevno. Dozu je potrebno titrirati do 80 mg odnosno 160 mg dvaput dnevno u intervalima tijekom najmanje dva tjedna do najveće doze, ovisno o tome kako bolesnik podnosi liječenje. Kod istodobne primjene diuretika, potrebno je razmotriti smanjenje doze diuretika. U kliničkim ispitivanjima maksimalna dnevna doza iznosila je 320 mg u podijeljenim dozama.

Valsartan se može primjenjivati istodobno s drugim terapijama za zatajenje srca. Međutim, trostruka kombinacija ACE inhibitora, valsartana i beta blokatora ili diuretika koji šteti kalij se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Ocjenjivanje stanja bolesnika sa zatajenjem srca uvijek mora uključivati procjenu bubrežne funkcije.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih bolesnika s klirensom kreatinina >10 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) kontraindicirana je istodobna primjena Valnorma s aliskirenom (vidjeti dio 4.3.).

Šećerna bolest

U bolesnika sa šećernom bolesti kontraindicirana je istodobna primjena Valnorma s aliskirenom (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 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 je potrebno prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka. Za maksimalne doze koje su bile ispitivane u kliničkim ispitivanjima vidjeti tablicu u nastavku.

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

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

Djeca mlađa od 6 godina

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

Primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 18 godina s oštećenom funkcijom bubrega

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

Primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 18 godina s oštećenom funkcijom jetre

Kao i u odraslih osoba, valsartan 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.). Klinička iskustva s valsartanom u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre su ograničena. U tih bolesnika doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg.

Zatajenje srca i nedavni infarkt miokarda u djece

Valsartan 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

Valnorm se može uzimati neovisno o obroku i treba ga uzimati 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 Valnorma 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

Hiperkalijemija

Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili ostalim lijekovima 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 se valsartan mora s oprezom primjenjivati u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina >10 ml/min (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, valsartan se mora primjenjivati s oprezom (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 smanjenim volumenom tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja valsartana. Nedostatak natrija i/ili volumena tekućine potrebno je korigirati prije početka liječenja valsartanom, npr. smanjenjem doze diuretika.

Stenoza bubrežne arterije

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

Kratkotrajna primjena valsartana u dvanaest bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom zbog jednostrane stenozе bubrežne arterije nije izazvala značajne promjene u bubrežnoj hemodinamici, kreatinina u serumu ni dušika iz uree u krvi (BUN). Ipak, budući da drugi lijekovi koji utječu na renin-angiotenzinski sustav mogu povisiti razinu uree u krvi i kreatinina u serumu u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije, preporučuje se praćenje funkcije bubrega kada se bolesnici liječe valsartanom.

Presadivanje bubrega

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

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnike s primarnim hiperaldosteronizmom ne smije se liječiti valsartanom jer njihov renin-angiotenzinski sustav nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa svim ostalim vazodilatatorima, poseban je oprez potreban u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na zamjenska antihipertenzivna liječenja s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, odmah se mora prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te ako je to primjereno, potrebno je započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Nedavni infarkt miokarda (Valnorm 80 mg i 160 mg)

Istodobna primjena kaptoprila i valsartana nije pokazala dodatnu kliničku korist, umjesto toga povećao se rizik od štetnih događaja u odnosu na primjenu svakog lijeka pojedinačno (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.). Stoga se kombinacija valsartana i ACE inhibitora ne preporučuje.

U bolesnika nakon infarkta miokarda nužan je oprez na početku liječenja. Za procjenu stanja bolesnika nakon infarkta miokarda potrebno je uvijek uključiti i procjenu funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Primjena valsartana u bolesnika nakon infarkta miokarda često rezultira određenim sniženjem krvnog tlaka, ali prekid liječenja zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije obično nije potreban, ako se slijede upute o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

Zatajenje srca (Valnorm 80 mg i 160 mg)

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

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

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

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

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

Angioedem u anamnezi

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

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II [uključujući valsartan] (vidjeti dio 4.8.). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina,

povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu valsartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Druga stanja sa stimulacijom renin-angiotenzinskog sustava

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Oštećena funkcija bubrega

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min te u pedijatrijskih bolesnika na dijalizi nije bila ispitivana, stoga se primjena valsartana ne preporučuje u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina >30 ml/min (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.). Tijekom liječenja valsartanom potrebno je 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 ne smije biti veća od 80 mg.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s antagonistima receptora angiotenzina, ACE inhibitorima 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, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Istodobna primjena valsartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3. i 5.1.).

Ne preporučuje se istodobna primjena

Litij

Pri istodobnoj primjeni litija s ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzin II, uključujući valsartan prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Ako je istodobna primjena 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 za kalij, zamjene za soli koje sadrže kalij i druge tvari koje mogu povećati razine kalija

Ukoliko se lijek koji utječe na razine kalija smatra neophodnim u kombinaciji s valsartanom, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

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

Kada se antagonisti angiotenzina II istodobno primjenjuju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima može doći do umanjenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i porasta kalija u serumu. Stoga se, na početku liječenja preporučuje praćenje bubrežne funkcije kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Transmembranski prijenosnici

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

Drugo

Kod ispitivanja interakcija lijekova s valsartanom, nisu nađene klinički značajne interakcije s valsartanom i bilo kojom od sljedećih tvari: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom.

Pedijatrijska populacija

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA) ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije dostatan za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati s ovom skupinom lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na zamjensko antihipertenzivno liječenje, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te ako je to primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ako je do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II došlo od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II potrebno je pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije, (također vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Budući da nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja, Valnorm se tijekom dojenja ne preporučuje te se preferira zamjensko liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

Valsartan nije imao štetne učinke na reproduktivna svojstva muških ili ženskih štakora pri oralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najveće preporučene doze za ljude na temelju mg/m² (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima. Pri upravljanju vozilima i radu na strojevima treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, sveukupna incidencija nuspojava u bolesnika s hipertenzijom bila je usporediva s placebom i u skladu je s farmakologijom valsartana. Izgleda da incidencija nuspojava nije bila povezana s dozom ili trajanjem liječenja, niti je uočena povezanost sa spolom, dobi ili rasom.

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

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), uključujući izolirana izvješća. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Za sve nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet i laboratorijske nalaze, nije moguće primijeniti bilo koju učestalost nuspojava pa su stoga navedene kao "nepoznata" učestalost.

Hipertenzija

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Nepoznato	smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, neutropenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Nepoznato	preosjetljivost, uključujući serumsku bolest
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Nepoznato	porast kalija u serumu, hiponatrijemija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
Manje često	vertoglavica
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
Nepoznato	vaskulitis

<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
Manje često	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Manje često	bol u abdomenu
Vrlo rijetko	intestinalni angioedem
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Nepoznato	porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije, uključujući porast bilirubina u serumu
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Nepoznato	angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</i>	
Nepoznato	mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Nepoznato	zatajenje bubrega i oštećenje funkcije bubrega, porast kreatinina u serumu
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Manje često	umor

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni učinak valsartana bio je procijenjen u dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja (svako praćeno nastavkom ispitivanja) i jednom otvorenom ispitivanju. Ova su ispitivanja uključivala 711 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina, s kroničnom bubrežnom bolesti ili bez nje, od kojih je 560 bolesnika primalo valsartan. S izuzetkom izoliranih poremećaja probavnog sustava (kao što su bol u abdomenu, mučnina, povraćanje) i omaglice, nisu bile utvrđene relevantne razlike s obzirom na vrstu, učestalost i težinu nuspojava između sigurnosnog profila za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do manje od 18 godina i profila prethodno zabilježenog za odrasle bolesnike.

Provedena je objedinjena analiza 560 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) koji su primali valsartan kao monoterapiju [n = 483] ili kombinaciju antihipertenzivne terapije, uključujući valsartan [n = 77]. Od 560 bolesnika, 85 (15,2%) je imalo kroničnu bubrežnu bolest (početne vrijednosti GFR-a <90 ml/min/1,73m²). Sveukupno, 45 (8,0%) bolesnika je bilo isključeno iz ispitivanja zbog pojave nuspojava. Ukupno 111 (19,8%) bolesnika doživjelo je nuspojavu, a najčešće su bile glavobolja (5,4%), omaglica (2,3%) i hiperkalijemija (2,3%). U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, najčešće nuspojave su bile hiperkalijemija (12,9%), glavobolja (7,1%), porast kreatinina u krvi (5,9%) i hipotenzija (4,7%). U bolesnika bez kronične bubrežne bolesti, najčešće nuspojave su bile glavobolja (5,1%) i omaglica (2,7%). Nuspojave su češće zabilježene u bolesnika koji su dobivali valsartan u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima nego u bolesnika koji su dobivali samo valsartan.

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

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

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

Sigurnosni profil uočen u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika nakon infarkta miokarda i/ili sa zatajenjem srca razlikuje se od ukupnog sigurnosnog profila uočenog u hipertenzivnih bolesnika. To može biti povezano s osnovnom bolešću bolesnika. Nuspojave koje su se javljale u odraslih bolesnika nakon infarkta miokarda i/ili sa zatajenjem srca prikazane su u nastavku:

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

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Nepoznato	trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Nepoznato	preosjetljivost, uključujući serumsku bolest
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Manje često	hiperkalijemija
Nepoznato	porast kalija u serumu, hiponatrijemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često	omaglica, posturalna omaglica
Manje često	sinkopa, glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
Manje često	vertoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	
Manje često	zatajenje srca
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
Često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Nepoznato	vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
Manje često	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Manje često	mučnina, proljev
Vrlo rijetko	intestinalni angioedem
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Nepoznato	porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Manje često	angioedem
Nepoznato	bulozni dermatitis, osip, svrbež
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Nepoznato	mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Često	zatajenje bubrega i oštećenje funkcije bubrega
Manje često	akutno zatajenje bubrega, porast kreatinina u serumu
Nepoznato	porast dušika iz uree u krvi (BUN)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu 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

Poduzete terapijske mjere ovise o vremenu uzimanja lijeka, vrsti i težini simptoma; najvažnije je stabilizirati stanje krvnog optoka.

Ukoliko se pojavi hipotenzija, bolesnika treba poleći i korigirati volumen krvi.

Valsartan se vjerojatno ne može odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II, čisti

ATK oznaka: C09CA03

Valsartan je oralno aktivan, snažan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (Ang II). Djeluje selektivno na AT₁ podtip receptora, koji je odgovoran za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT₁ receptora valsartanom mogu stimulirati neblokiran AT₂ receptor, za koji se čini da je protuteža učinku AT₁ receptora. Valsartan ne pokazuje nikakvu aktivnost u smislu parcijalnog agonista AT₁ receptora te ima znatno veći (oko 20 000 puta) afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore.

Nije poznato da li se valsartan veže ili blokira receptore za druge hormone ili ionske kanale za koje se zna da su važni za kardiovaskularnu regulaciju.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji pretvara Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nemaju učinka na ACE, niti potenciraju bradikinin ili tvar P, nije vjerojatno da su antagonisti receptora angiotenzina II povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja bila je značajno ($p < 0,05$) niža u bolesnika liječenih valsartanom u odnosu na one liječene ACE inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkom ispitivanju bolesnika s anamnezom suhog kašlja tijekom liječenja ACE inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19 % ispitanika koji su primali tiazidni diuretik u usporedbi sa 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom ($p < 0,05$).

Klinička ispitivanja

Hipertenzija (samo za 80 mg i 160 mg)

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog tlaka bez utjecaja na brzinu pulsa.

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

Nagli prekid liječenja valsartanom nije povezan s povratnom hipertenzijom ili drugim neželjenim kliničkim događajima.

U hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, pokazalo se da valsartan smanjuje izlučivanje albumina mokraćom. Kliničko ispitivanje MARVAL (od engl. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) procjenjivalo je smanjenje izlučivanja albumina mokraćom uzrokovano valsartanom (80 – 160 mg jedanput dnevno) u usporedbi s amlodipinom (5 – 10 mg jedanput dnevno) u 332 bolesnika s dijabetesom tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ili povišenim krvnim tlakom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi < 120 µmol/l). U 24. tjednu izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ($p < 0,001$) za 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: - 40,4

do -19,1) s valsartanom te oko 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: - 5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Kliničko ispitivanje DROP (od engl. Diovan Reduction of Proteinuria) dodatno je ispitivalo djelotvornost valsartana na smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak 150/88 mmHg) s dijabetesom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost 102 µg/min; 20 – 700 µg/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu: 80 µmol/l). Bolesnici su bili randomizirani da primaju jednu od 3 doze valsartana (160, 320 i 640 mg jedanput dnevno) i liječeni 30 tjedana. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2. U 30. tjednu postotak izlučivanja albumina mokraćom bio je značajno smanjen za 36% u odnosu na početnu vrijednost s valsartanom od 160 mg (95% CI: 22 do 47%) te za 44% s valsartanom od 320 mg (95% CI: 31 do 54%).

Zaključeno je da 160 – 320 mg valsartana dovodi do klinički značajnog smanjenja izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Nedavni infarkt miokarda (samo za 80 mg i 160 mg)

Kliničko ispitivanje VALIANT (od engl. Valsartan in Acute Myocardial Infarction) bilo je randomizirano, kontrolirano, multinacionalno, dvostruko slijepo ispitivanje koje je uključivalo 14703 bolesnika s akutnim infarktom miokarda i znakovima, simptomima ili radiološkim dokazima kongestivnog zatajenja srca i/ili dokazima sistoličke disfunkcije lijeve klijetke (izraženo kao istisna frakcija $\leq 40\%$ mjereno radionuklidnom ventrikulografijom ili $\leq 35\%$ mjereno ehokardiografijom ili ventrikularnom kontrastnom angiografijom). Bolesnici su randomizirani unutar 12 sati do 10 dana nakon pojave simptoma infarkta miokarda u skupine koje su primale valsartan, kaptopril ili kombinaciju oba lijeka. Srednje trajanje liječenja bilo je 2 godine. Primarni cilj ispitivanja bilo je vrijeme do smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Valsartan se pokazao jednako učinkovit kao i kaptopril u smanjenju smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka nakon infarkta miokarda. Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u sve tri skupine bila je slična i iznosila je 19,9% (valsartan), 19,5% (kaptopril) i 19,3% (valsartan/kaptopril).

Kombinacija valsartana i kaptoprila nije pokazala dodatnu korist u usporedbi sa samim kaptoprilom. Između valsartana i kaptoprila nije bilo razlike u stopi smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka s obzirom na dob, spol, rasu, početno liječenje ni osnovnu bolest. Valsartan se, također, pokazao učinkovitim u produljenju vremena do pojave i smanjenju smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka, smanjenju hospitalizacije zbog zatajenja srca, smanjenju pojave ponovnog infarkta miokarda, oživljavanja zbog zastoja srca i moždanog udara bez smrtnog ishoda (sekundarni objedinjeni cilj ispitivanja).

Sigurnosni profil valsartana bio je ujednačen s kliničkom slikom bolesnika liječenih nakon infarkta miokarda. Vezano uz funkciju bubrega, zabilježeno je udvostručenje kreatinina u serumu u 4,2% bolesnika liječenih valsartanom, u 4,8% bolesnika liječenih valsartanom/kaptoprilom te u 3,4% bolesnika liječenih kaptoprilom. Prekid liječenja zbog raznih vrsta poremećaja funkcije bubrega javio se u 1,1% bolesnika liječenih valsartanom, 1,3% bolesnika liječenih valsartanom/kaptoprilom i u 0,8% bolesnika liječenih kaptoprilom. U procjenu stanja bolesnika nakon infarkta miokarda potrebno je uključiti i procjenu funkcije bubrega.

Nije bilo razlike u smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka, smrtnosti ili pobola zbog kardiovaskularnih uzroka kada su primjenjivani beta blokatori zajedno s kombinacijom valsartana i kaptoprila, samo s valsartanom ili samo s kaptoprilom. Bez obzira na ispitivani lijek, stopa smrtnosti bila je niža u skupini bolesnika liječenih beta blokatorom, što pokazuje da se poznata korisnost primjene beta blokatora u toj populaciji bolesnika pokazala i u ovom ispitivanju.

Zatajenje srca (samo za 80 mg i 160 mg)

Val-HeFT je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno kliničko ispitivanje valsartana u usporedbi s placebom na pobol i smrtnost u 5010 bolesnika sa zatajenjem srca NYHA II. stupnja (62%), NYHA III. stupnja (36 %) i NYHA IV. stupnja (2%) koji su primali uobičajenu terapiju radi zatajenja srca, s istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) $< 40\%$ i s unutarnjim promjerom lijeve klijetke u dijastoli (LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Terapija na početku ispitivanja uključivala je ACE inhibitore (93%), diuretike (86%), digoksin (67%) i beta blokatore (36%). Srednje vrijeme promatranja iznosilo je gotovo 2 godine. Srednja dnevna doza valsartana u ispitivanju Val-HeFT bila

je 254 mg. Ispitivanje je imalo dva primarna cilja: smrtnost zbog bilo kojeg uzroka (vrijeme do smrti) te objedinjenu smrtnost i pobol zbog zatajenja srca (vrijeme do prve pojave bolesti), definirani kao smrt, iznenadna smrt s oživljavanjem, hospitalizacija zbog zatajenja srca i intravenska primjena inotropnog lijeka ili vazodilatatora tijekom četiri ili više sati bez hospitalizacije.

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

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

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

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (od engl. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (od 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 (od 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 bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna

disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

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

Klinička iskustva u djece u dobi od 6 ili više godina

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

U drugom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 300 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 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 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 17 godina, koji su ispunjavali uvjete za uključivanje u ispitivanje (sistolički krvni tlak na ≥ 95 . percentila za dob, spol i visinu), primali su valsartan 18 mjeseci kako bi se procijenila njegova sigurnost i podnošljivost. Od 150 bolesnika koji su sudjelovali u ovoj studiji, 41 bolesnik je također dobivao istodobno neki drugi antihipertenzivni lijek. Početne doze i doze održavanja određivane su na temelju tjelesne težine bolesnika. Bolesnici tjelesne težine ≥ 18 do <35 kg, ≥ 35 do <80 kg i ≥ 80 do <160 kg dobivali su 40 mg, 80 mg i 160 mg, a doze su titrirane do 80 mg, 160 mg i 320 mg nakon jednog tjedna trajanja liječenja. Jedna polovica uključenih bolesnika (50,0%, n = 75) imala je kroničnu bubrežnu bolest, od kojih je 29,3% (44) bolesnika imalo stadij 2 kronične bubrežne bolesti (GFR 60 - 89 ml /min/1,73m²) ili stadij 3 (GFR 30-59 ml /min /1,73m²). Srednja vrijednost smanjenja sistoličkog krvnog tlaka iznosila je 14,9 mmHg kod svih bolesnika (početna vrijednost 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (početna vrijednost 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u bolesnika bez kronične bubrežne bolesti (početna vrijednost 135,1 mmHg). Postotak bolesnika koji su postigli kontrolu krvnog tlaka (i sistolički i dijastolički krvni tlak <95. percentila) bio je nešto veći u skupini bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (79,5%) u usporedbi sa skupinom bez kronične bubrežne bolesti (72,2%).

Klinička iskustva u djece ispod 6 godina starosti

Dva su klinička ispitivanja bila provedena u bolesnika u dobi od 1 do 6 godina, s 90 odnosno 75 bolesnika. Nije bilo djece mlađe od godine dana uključene u ispitivanje. U prvom ispitivanju potvrđena je djelotvornost valsartana u usporedbi s placebom, ali nije pokazan odgovor na dozu. U drugom su ispitivanju više doze valsartana bile povezane s većim smanjenjima krvnog tlaka, ali trend odgovora na dozu nije postigao statističku značajnost i terapijska razlika u usporedbi s placebom nije

bila značajna. Zbog tih nedosljednosti, valsartan se ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8.).

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene samog valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2 – 4 sata s tabletama te unutar 1-2 sata s otopinom. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti je 23% za tablete, odnosno 39% za otopinu. Hrana smanjuje izloženost (mjereno (AUC-om) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su od oko 8 sati nakon uzimanja doze koncentracije valsartana u plazmi slične u skupini koja ga je uzimala uz hranu i onoj koja ga je uzimala natašte. Navedeno smanjenje AUC-a nije, međutim, praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može uzimati s hranom ili bez nje.

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 visokom postotku veže na proteine plazme (94 – 97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne biotransformira u većoj mjeri, budući da se samo 20% doze može naći u obliku metabolita. Hidroksi metabolit je identificiran u plazmi u niskim koncentracijama (manje od 10% AUC valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki neaktivan.

Eliminacija

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

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

U bolesnika sa zatajenjem srca srednje vrijeme postizanja vršne koncentracije i poluvrijeme eliminacije valsartana slični su onima uočanim u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti AUC i C_{max} valsartana gotovo su proporcionalne s povećanjem doze u kliničkom rasponu doziranja (40 mg do 160 mg dvaput na dan). Srednji faktor nakupljanja iznosi oko 1,7. Pravidni klirens valsartana nakon oralne primjene iznosi približno 4,5 l/sat. Dob ne utječe na pravidni klirens u bolesnika sa zatajenjem srca.

Posebne populacije

Starije osobe

Nešto viša sustavna izloženost valsartanu primijećena je u nekih starijih osoba nego u mlađih osoba; međutim, nije se pokazalo da to ima bilo kakav klinički značaj.

Oštećena funkcija bubrega

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

Valsartan se u velikoj mjeri veže na proteine plazme, pa nije vjerojatno da se može ukloniti dijalizom.

Oštećena funkcija jetre

Otprilike 70% apsorbirane doze se uklanja putem žuči, uglavnom u nepromijenjenom obliku.

Valsartan se značajno ne metabolizira. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre uočilo se da se izloženost (AUC) udvostručila u usporedbi s zdravim dobrovoljcima. Međutim, nije uočena 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.

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. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U štakora doze valsartana (600 mg/kg/dan) toksične za majku primijenjene tijekom posljednjih dana gestacije i laktacije dovele su do smanjenog preživljavanja, manjeg dobivanja na težini i usporenog razvoja (odvajanje uške i otvaranje slušnog kanala) kod mladunčadi (vidjeti dio 4.6.). Ove su doze u štakora (600 mg/kg/dan) oko 18 puta veće doze od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m² (izračun podrazumijeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana te bolesnika od 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) uzrokovale su u štakora smanjenje parametara koji se odnose na crvene krvne stanice (eritrociti, hemoglobini, hematokrit) i dokaz promjena hemodinamike bubrega (blago povišena uree u plazmi te renalna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Te doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) su otprilike 6 i 18 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m² (izračun podrazumijeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana te bolesnika od 60 kg).

U marmozet majmuna pri sličnim dozama, promjene su bile slične, premda su bile teže, pogotovo u bubregu gdje su se te promjene razvile do nefropatije što je uključivalo povišenje uree i kreatinina.

Hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih stanica također je opažena u obje vrste. Smatra se da su sve promjene bile uzrokovane farmakološkim djelovanjem valsartana koji dovodi do prolongirane hipotenzije, osobito u marmozet majmuna. Izgleda da kod primjene valsartana u terapijskim dozama u čovjeka, hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih stanica nema nikakvog značenja.

Pedijatrijska populacija

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

Gore spomenuti učinci predstavljaju očekivani pretjerani farmakološki učinak inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i blokatora tipa 1 angiotenzin II receptora; takvi su učinci uočeni ako štakori primaju terapiju tijekom prvih 13 dana života. To se razdoblje podudara s 36. tjednom gestacije u ljudi, što bi se povremeno moglo produžiti do 44. tjedna nakon začeća kod ljudi. U ispitivanju

valsartana su juvenilni štakori primali doze do 70. dana pa se ne mogu isključiti učinci na sazrijevanje bubrega (4-6 tjedana nakon okota). Funkcionalno sazrijevanje bubrega je trajan proces u prvoj godini života kod ljudi. Posljedično tome, klinička relevantnost u djece starosti <1 godine ne može se isključiti, dok pretklinički podaci ne upućuju na sigurnosni problem za djecu stariju od godine dana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat.

Ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 8000
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
Dodatno za Valnorm 160 mg filmom obložene tablete:
željezov oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Valnorm 80 mg, 160 mg filmom obložene tablete:
PVC/PVDC blister pakiranja
PVC/PE/PVDC blister pakiranja
PA/Al/PVC blister pakiranja
Na poleđini svih blister pakiranja je aluminijska folija sa slojem za toplinsko zavarivanje (vinil/akril).

Veličina pakiranja: jedno pakiranje sadrži 30 ili 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d. o. o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Valnorm 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-970803124

Valnorm 160 mg filmom obložene tablete: HR-H-847202312

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27.03.2013./14.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. siječnja 2025.