

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

**Diovan<sup>®</sup>, 40 mg, film tablete  
valsartan**

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta leka Diovan 40 mg sadrži 40 mg valsartana.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Žute, ovalne, fasetirane blago konveksne film tablete. Sa jedne strane film tablete se nalazi podeona linija sa utisnutom oznakom „D“ sa jedne strane podeone linije i oznakom „O“ sa druge strane podeone linije. Sa druge strane film tablete se nalazi utisnuta oznaka „NVR“.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

##### Hipertenzija

Lečenje hipertenzije kod dece i adolescenata starosti od 6 do 18 godina.

##### Nedavni infarkt miokarda

Lečenje klinički stabilnih odraslih pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom sistolnom disfunkcijom leve komore nakon nedavnog (12 sati do 10 dana) infarkta miokarda (videti odeljke 4.4 i 5.1).

##### Srčana insuficijencija

Lečenje odraslih pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom koji ne podnose inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) ili pacijenata sa intolerancijom na beta-blokatore kao dodatna terapija uz ACE inhibitore, kada se antagonisti mineralokortikoidnih receptora ne mogu koristiti (videti odeljke 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### *Doziranje*

##### Nedavni infarkt miokarda

Kod klinički stabilnih pacijenata, terapija se može započeti već 12 sati nakon infarkta miokarda. Nakon početne doze od 20 mg dvaput dnevno, tokom sledećih nekoliko nedelja dozu valsartana treba titrirati do 40 mg, 80 mg i 160 mg, dva puta dnevno. Početnu dozu obezbeđuje tableta od 40 mg, koja se može podeliti na jednake doze.

Ciljna maksimalna doza je 160 mg dvaput dnevno. Generalno, preporučuje se da pacijenti do doze od 80 mg dvaput dnevno dođu za dve nedelje nakon započinjanja lečenja i da se ciljna maksimalna doza, 160 mg dva puta dnevno, postigne za tri meseca, u zavisnosti kako pacijent podnosi terapiju. Ako nastupi simptomatska hipotenzija ili bubrežna disfunkcija, potrebno je razmotriti smanjenje doze.

Valsartan se može primenjivati kod pacijenata koji primaju druge lekove nakon infarkta miokarda, npr. trombolitike, acetilsalicilnu kiselinu, beta blokatore, statine i diuretike. Ne preporučuje se kombinacija sa ACE inhibitorima (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda uvek treba proceniti stanje bubrežne funkcije.

#### Srčana insuficijencija

Preporučena početna doza leka Diovan je 40 mg dva puta dnevno. Titriranje doze do 80 mg i 160 mg dva puta dnevno treba sprovesti tako da se doza do one najviše koju pacijent podnosi, povećava tokom najmanje dve nedelje. Potrebno je razmotriti smanjenje doze istovremeno primenjenih diuretika. Maksimalna dnevna doza koja je primenjivana u kliničkim ispitivanjima je 320 mg u podeljenim dozama.

Valsartan se može primenjivati zajedno sa drugim lekovima za srčanu insuficijenciju. Međutim, trostruka kombinacija ACE inhibitora, valsartana i beta blokatora ili diuretika koji štede kalijum se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom uvek treba proceniti stanje bubrežne funkcije.

#### Dodatne informacije o doziranju kod posebnih grupa pacijenata

##### Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

##### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina >10 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).

##### Oštećenje funkcije jetre

Lek Diovan je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kod pacijenata sa holestazom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Kod pacijenata sa blagim do umerenim stepenom oštećenja jetre bez holestaze, doza valsartana ne sme biti veća od 80 mg.

##### Pedijatrijska populacija

##### Pedijatrijska hipertenzija

##### *Deca i adolescenti (6 do 18 godina)*

Početna doza je 40 mg jednom dnevno kod dece telesne mase manje od 35 kg i 80 mg jednom dnevno za decu telesne mase 35 kg ili više. Dozu treba prilagoditi i korigovati u zavisnosti od terapijskog odgovora. Maksimalne doze korišćene u kliničkim studijama su navedene u sledećoj tabeli:

Telesna masa pacijenta	Maksimalna doza ispitivana u kliničkim istraživanjima
≥18 kg do <35kg	80 mg
≥35 kg do <80kg	160 mg
≥80 kg do <160kg	320 mg

Doze veće od onih koje su navedene nisu ispitivane i zato nisu preporučene

##### *Deca mlađa od 6 godina*

Dostupni podaci o primeni kod dece ovog uzrasta su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2. Međutim, bezbednost i efikasnost primene leka Diovan kod dece uzrasta od 1 do 6 godina nije utvrđena.

##### Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 18 godina sa oštećenom funkcijom bubrega

Bezbedna upotreba valsartana kod dece sa klirensom kreatinina < 30 mL/min i onih koji su na dijalizi nije ustanovljena, pa se iz tog razloga ne preporučuje njegoa upotreba kod ove **grupe** pacijenata. Prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina > 30 mL/min

nije potrebno. Kod ovih pacijenata potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu i stanja bubrežne funkcije (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

*Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 18 godina sa oštećenom funkcijom jetre*

Kao i kod odraslih, upotreba leka Diovan je kontraindikovana kod dece sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarne ciroze i holestaze (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2*). Kod pacijenata sa blagim do umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre postoji samo ograničeno kliničko iskustvo sa primenom leka Diovan. Doza leka Diovan, ne bi trebalo da pređe 80 mg kod ovih pacijenata.

*Srčana insuficijencija i nedavni infarkt miokarda kod pedijatrijskih pacijenata*

Lek Diovan se ne preporučuje za lečenje srčane insuficijencije i nedavnog infarkta miokarda kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

*Način primene*

Lek Diovan se uzima nezavisno od obroka i treba ga uzimati sa vodom.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (*videti odeljke 4.4 i 4.6*).
- Istovremena primena leka Diovan sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (*videti odeljak 4.5 i 5.1*).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Hiperkalemija

Istovremena upotreba sa suplementima za nadoknadu kalijuma, diureticima koji štede kalijum, solima koje sadrže kalijum ili drugim sredstvima koja mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin), nije preporučljiva. Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma u serumu.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Trenutno nema iskustava o bezbednosti upotrebe kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $< 10 \text{ mL/min}$  i kod pacijenata na dijalizi, stoga valsartan treba primenjivati obazrivo kod ovih pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata kod kojih je klirens kreatinina  $> 10 \text{ mL/min}$  (*videti odeljke 4.2 i 5.2*).

#### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bez opstrukcije bilijarnog trakta, lek Diovan bi trebalo uzimati sa oprezom (*videti odeljke 4.2 i 5.2*).

#### Pacijenti sa smanjenom koncentracijom natrijuma i/ili smanjen intravaskularni volumen

Kod pacijenata sa teškim smanjenjem intravaskularnog volumena i/ili smanjenjem koncentracije natrijuma u serumu (npr. oni koji su na terapiji visokim dozama diuretika), u retkim slučajevima se može javiti simptomatska hipotenzija na početku terapije valsartanom. Pad natrijuma i/ili volumena treba korigovati pre primene valsartana, npr. redukovanjem doze diuretika.

#### Stenoza bubrežne arterije

Kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom bubrežne arterije jedinog bubrega koji je u funkciji, nije utvrđena bezbednost primene leka Diovan.

Kratkotrajna primena leka Diovan kod dvanaest pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom nastalom kao posledica unilateralne bubrežne stenozе nije dovela do značajnih promena u bubrežnoj hemodinamici, koncentraciji kreatinina u serumu ili koncentraciji azota iz uree u krvi (engl. *Blood Urea Nitrogen*, BUN). Ipak, druga sredstva koja utiču na renin-angiotenzin sistem mogu dovesti do povećanja koncentracije uree u

krvi i kreatinina u serumu kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije, pa je potreban poseban monitoring takvih pacijenata ukoliko su na terapiji valsartanom.

### Transplantacija bubrega

Nema podataka o bezbednosti upotrebe leka Diovan kod pacijenata kod kojih je nedavno obavljena transplantacija bubrega.

### Primarni hiperaldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom neće adekvatno reagovati na valsartan jer njihov renin-angiotenzin sistem nije aktiviran.

### Stenoza aorte i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa svim drugim vazodilatatorima, mere posebnog opreza su indikovane kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

### Trudnoća

U trudnoći ne treba započinjati lečenje antagonistima angiotenzin II receptora. Osim kad se smatra da je nastavak terapije antagonistima angiotenzin II receptora neophodan, pacijentkinje koji planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne lekove koji imaju dokazan bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima angiotenzin II receptora treba odmah obustaviti i započeti sa alternativnom terapijom (*videti odeljke 4.3. i 4.6.*).

### Nedavni infarkt miokarda

Kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda kombinacija kaptoprila i valsartana nije pokazala nikakvu dodatnu kliničku korist, ali je dovela do većeg rizika od pojave neželjenih dejstava u poređenju sa lečenjem pri pojedinačnoj primeni pomenutih lekova (*videti odeljke 4.2 i 5.1*). Zbog toga kombinacija valsartana sa ACE inhibitorima nije preporučljiva.

Potreban je poseban oprez prilikom započinjanja terapije kod pacijenata nakon infarkta miokarda. Procena pacijenata nakon infarkta miokarda mora uvek da uključuje i procenu stanja bubrežne funkcije (*videti odeljak 4.2*).

Upotreba valsartana kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda obično dovodi do pada krvnog pritiska, ali ukoliko se poštuju preporuke za doziranje nije neophodno prekidanje terapije (*videti odeljak 4.2*).

### Srčana insuficijencija

Rizik od neželjenih dejstava, naročito hipotenzije, hiperkalijemije i slabljenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), se može povećati kada se lek Diovan koristi u kombinaciji sa ACE inhibitorom. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom trostruka kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i valsartana nije pokazala nikakvu kliničku korist (*videti odeljak 5.1*), a povećava rizik od neželjenih reakcija, pa iz tih razloga nije preporučljiva. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonist mineralokortikoidnih receptora i valsartana takođe se ne preporučuje. Ukoliko se primenjuju kombinacije ovih lekova, neophodan je poseban oprez i nadzor lekara specijaliste, uz monitoring bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska.

Oprez je potreban kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom, posebno prilikom započinjanja terapije. Kod pacijenata sa srčanom isuficijencijom je neophodna procena bubrežne funkcije (*videti odeljak 4.2*).

Primena leka Diovan kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom obično dovodi do pada krvnog pritiska ali ukoliko se poštuju preporuke za doziranje nije neophodno prekidanje terapije (*videti odeljak 4.2*).

Kod pacijenata kod kojih bubrežna funkcija može zavisi od aktivnosti renin-angiotenzin sistema (npr. kod pacijenata sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom), terapija inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima bila je povezana sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i u retkim slučajevima sa akutnom renalnom insuficijencijom i/ili smrću. Kako je valsartan antagonista angiotenzin II receptora postoji mogućnost da usled njegove primene dođe do oštećenja renalne funkcije.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne bi trebalo koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

### Angioedem u anamnezi

Kod pacijenata na terapiji valsartanom zabeležena je pojava angioedema, uključujući oticanje larinksa i glotisa, što može dovesti do opstrukcije disajnih puteva i/ili oticanja lica, usana, farinksa, i/ili jezika; neki od ovih pacijenata su ranije imali angioedem prilikom primene drugih lekova uključujući i ACE inhibitore. Primenu valsartana treba odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih se javio angioedem i ne bi ga trebalo ponovo uvoditi u terapiju (*videti odeljak 4.8*).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Iz tog razloga se ne preporučuje dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombinovanom primenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena (*videti odeljke 4.5 i 5.1*).

Ukoliko se smatra da je dvostruka blokada apsolutno neophodna, ona mora biti pod nadzorom lekara specijaliste i mora se redovno kontrolisati funkcija bubrega, koncentracije elektrolita u krvi, kao i krvni pritisak.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smeju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetičnom nefropatijom.

#### ***Pedijatrijska populacija***

##### Oštećenje funkcije bubrega

Primena kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min i pedijatrijskih pacijenata na dijalizi nije proučavana, stoga se valsartan ne preporučuje kod ove grupe pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina > 30 mL/min (*videti odeljke 4.2 i 5.2*). Kod ovih pacijenata potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu i stanja bubrežne funkcije. Ovo je naročito značajno u prisustvu drugih stanja koja mogu dovesti do oštećenja bubrežne funkcije (povišena telesna temperatura, dehidracija).

##### Oštećenje funkcije jetre

Kao kod odraslih, valsartan je kontraindikovano kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom iolestazom kod pacijenata sa opstrukcijom bilijarnog trakta (*videti odeljke 4.3 i 5.2*). Postoji ograničeno kliničko iskustvo sa lekom Diovan kod pedijatrijskih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Doza valsartana ne sme biti veća od 80 mg kod ovih pacijenata.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) primenom kombinovane terapije ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa povećanom učestalošću neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa upotrebom samo jednog leka koji deluje na RAAS sistem (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1*).

##### Istovremena primena nije preporučena

###### *Litijum*

Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabeleženi su tokom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora tipa II, uključujući i valsartan. Ukoliko je istovremena primena ipak neophodna, potrebno je praćenje koncentracije litijuma u serumu. Ukoliko se koristi i diuretik, pretpostavlja se da će se rizik od intoksikacije litijumom dodatno povećati.

###### *Diuretici koji štede kalijum, suplement kalijuma, soli koje sadrže kalijum ili druga sredstva koja mogu povećati koncentraciju kalijuma)*

Ukoliko je neophodna istovremena primena ovih preparata i valsartana savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

##### Neophodan oprez sa istovremenom primenom

*Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)- uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (>3 g/dnevno) i neselektivne nesteroidne antiinflamatorne lekove.*

Kada se antagonisti angiotenzina II primenjuju zajedno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva. U daljem toku, istovremena primena ovih lekova može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Potrebno je praćenje renalne funkcije na početku terapije, kao i adekvatna hidratacija pacijenta.

#### Transporteri:

*In vitro* podaci ukazuju da je valsartan supstrat „uptake“ transportera OATP1B1/OATP1B3 u jetri i jetrinog efluksnog MRP2 transportera. Klinički značaj ovih podataka je nepoznat. Istovremena terapija sa inhibitorima „uptake“ transportera (npr. rifampin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Primeniti odgovarajuće mere pri otpočinjanju ili prekidanju istovremene primene sa tim lekovima.

#### *Ostali lekovi*

U istraživanjima interakcija lekova sa valsartanom, nisu zabeležene klinički značajne interakcije između valsartana sledećih lekova: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlortiazid, amlodipin i glibenklamid.

#### Pedijatrijska populacija

Kod dece i adolescenata sa hipertenzijom, gde su u osnovi česti poremećaji bubrega, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni valsartana sa drugim lekovima koji dovode do inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron i koji mogu povećati koncentraciju kalijum u serumu. Kod ovih pacijenata potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu i stanja bubrežne funkcije.

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

### **Trudnoća**

Primena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA-engl. *Angiotensin II Receptor Antagonists*) se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena AIIRA je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nije doveo do zaključka; međutim mali porast rizika se ne može isključiti. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku inhibitora angiotenzin II receptora, sličan rizik može postojati i za ovu grupu lekova. Osim ako se smatra da je nastavak terapije antagonistima angiotenzin II receptora neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dokazan bezbednosni profil u trudnoći. Čim se utvrdi trudnoća, treba prekinuti terapiju antagonistima angiotenzin II receptora i započeti alternativnu terapiju.

Terapija antagonistima angiotenzin II receptora u drugom i trećem trimestru trudnoće dovodi do fetotoksičnosti (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramniona, kasne osifikacije lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežne insuficijencije, hipotenzije, hiperkalemije) (*videti odeljak 5.3 „Preklinički podaci o bezbednosti leka“*).

Ako je antagonista angiotenzin II receptora ipak korišćen u drugom trimestru trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola lobanje i renalne funkcije.

Odojčad majki koje su tokom trudnoće primale antagoniste angiotenzin II receptora treba kontrolisati zbog moguće pojave hipotenzije (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

### Dojenje

Zbog toga što nisu dostupne informacije o primeni valsartana tokom dojenja, on se ne preporučuje, već se prednost daje alternativnoj terapiji čija je bezbednost upotrebe u periodu dojenja potvrđena, naročito tokom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene dece.

### Plodnost

Valsartan ne dovodi do neželjenih efekata na reproduktivna svojstva ženki i mužjaka pacova pri oralnim dozama do 200 mg/kg/dnevno. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude u mg/m<sup>2</sup> (maksimalna oralna doza od 320 mg/dnevno kod pacijenata telesne mase 60 kg).

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka da valsartan može uticati na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Ipak treba imati na umu da se povremeno u toku uzimanja antihipertenzivne terapije mogu javiti vrtoglavica ili umor.

#### 4.8. Neželjena dejstva

U kontrolisanim kliničkim studijama na odraslim pacijentima sa hipertenzijom, ukupna incidenca neželjenih reakcija je bila uporediva sa placebo i usaglašena sa farmakološkim osobinama valsartana. Izgleda da incidenca neželjenih reakcija nije bila povezana sa dozom ili trajanjem terapije i takođe nije povezana sa polom, uzrastom ili rasom.

U narednoj tabeli su prikazana neželjena dejstva raspoređena po klasama sistema organa, prijavljena u toku kliničkih i postmarketinških studija ili dobijena u laboratorijskim analizama.

Navedena neželjena dejstva rangirana su prema učestalosti, prvo od najčešćih, na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena po opadajućem stepenu ozbiljnosti. Za sva neželjena dejstva koja su prijavljena u postmarketinškim studijama ili su dobijena u laboratorijskim analizama nije moguće utvrditi stepen učestalosti, pa su svrstane u kategoriju nepoznate učestalosti.

#### - Hipertenzija

<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Nepoznato	smanjena vrednost hemoglobina, smanjena vrednost hematokrita, neutropenija, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
Nepoznato	preosetljivost uključujući serumsku bolest
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
Nepoznato	povećana koncentracija kalijuma u serumu, hiponatremija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Povremeno	vertigo
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Nepoznato	vaskulitis
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Povremeno	kašalj

<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Povremeno	bol u abdomenu
<b>Hepotobilijarni poremećaji</b>	
Nepoznato	povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre uključujući i povećanje vrednosti koncentracije bilirubina u serumu
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Nepoznato	angioedem, osip, pruritus, bulozni dermatitis
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznato	mijalgija
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
Nepoznato	oštećenje funkcije bubrega i bubrežna insuficijencija, povećanje koncentracije kreatinina u serumu
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Povremeno	zamor

Pedijatrijska populacija  
Hipertenzija

Antihipertenzivni efekti valsartana su ispitivani u dve randomizovane, dvostruko slepe kliničke studije (svaka je imala period ekstenzije studije) i u jednoj otvorenoj studiji. Ove studije su uključivale 711 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 18 godina sa ili bez hroničnog oboljenja bubrega (HOB), od kojih je 560 pacijenata dobijalo valsartan. Izuzimajući izolovane gastrointestinalne poremećaje (kao što su bol u abdomenu, mučnina, povraćanje) i vrtoglavice, nema značajne razlike u pogledu vrste, učestalosti i težine neželjenih reakcija između bezbednosnog profila za pedijatrijske pacijente starosti od 6 do 18 godina u odnosu na one prijavljene kod odraslih.

Prilikom upotrebe valsartana u trajanju od jedne godine nije primećeno da je imao bilo kakav negativan uticaj na razvoj i neurokognitivne sposobnosti dece i adolescenata (uzrasta 6-16 godina).

U dvostruko slepoj, randomizovanoj studiji sprovedenoj na 90 dece uzrasta 1 do 6 godina, koja je praćena jednogodišnjom otvorenom studijom, zabeležena su dva smrtna slučaja i izolovani slučajevi povećanja vrednosti transaminaza. Ovi slučajevi su se javili kod pacijenata sa značajnim komorbiditetima. Nije ustanovljena uzročna veza sa lekom Diovan. U drugoj studiji u kojoj je 75 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 1 do 6 godina randomizovano, nije bilo značajnog povećanja jetrih transaminaza ili smrtnog slučaja u terapiji valsartanom.

Hiperkalemija je češće primećena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 18 godina sa prethodno postojećim hroničnim bubrežnim oboljenjima.

Sprovedena je sveukupna analiza 560 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom (uzrasta 6-17 godina) koji su dobijali monoterapiju valsartanom [n=483] ili kombinaciju antihipertenzivne terapije koja uključuje

valsartan [n=77]. Od 560 pacijenata, 85 (12,5%) je imalo HOB (početna GFR<90mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Ukupno 45 (8,0%) pacijenata je prekinulo studiju zbog neželjenih događaja. Ukupno 111 (19,8%) pacijenata je imalo najčešću neželjenu reakciju na lek (NRL), sa glavoboljom (5,4%), vrtoglavicom (2,3%) i hiperkalijemijom (2,3%). Kod pacijenata sa HOB najčešće NRL su hiperkalijemija (12,9%), glavobolja (7,1%), povišen kreatinin u krvi (5,9%) i hipotenzija (4,7%). Kod pacijenata bez HOB najčešće NRL su glavobolja (5,1%) i vrtoglavica (2,7%). NRL su češće zabeležene kod pacijenata koji su dobijali vasartan u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima nego monoterapiju valsartanom.

Bezbednosni profil zabeležen u kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijenata posle infarkata miokarda i/ili sa srčanom insuficijencijom varira u odnosu na ukupan bezbednosni profil viđen kod hipertenzivnih pacijenata. Ovo može biti u vezi sa prethodno postojećim oboljenjem pacijenta. Neželjene reakcije koje su se javile kod pacijenata posle infarkta miokarda i/ili sa srčanom insuficijencijom navedene su ispod.

- Stanje nakon infarkta miokarda i/ili srčana insuficijencija (ispitano samo kod odraslih pacijenata)

<b>Poremećaj krvi i limfnog sistema</b>	
Nepoznato	trombocitopenija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
Nepoznato	preosetljivost uključujući serumsku bolest
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
Povremeno	hiperkalemija
Nepoznato	povećana koncentracija kalijuma u serumu, hiponatremija
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Često	vrtoglavica, posturalna vrtoglavica
Povremeno	sinkopa, glavobolja
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Povremeno	vertigo
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Povremeno	srčana insuficijencija
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Nepoznato	vaskulitis
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Povremeno	kašalj
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Povremeno	mučnina, dijareja
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Nepoznato	povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Povremeno	angioedem
Nepoznato	bulozni dermatitis, osip, pruritus
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznato	mijalgija
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
Često	oštećenje funkcije bubrega i bubrežna insuficijencija
Povremeno	akutna bubrežna insuficijencija, povećanje koncentracije kreatinina u serumu
Nepoznato	povećanje vrednosti azota iz uree u krvi (BUN)
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Povremeno	astenija, zamor

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Predoziranje lekom Diovan može da dovede do znatne hipotenzije, što može da vodi ka smanjenju nivoa svesti, cirkulatornom kolapsu i/ili šoku.

##### Terapija

Terapijske mere zavise od vremena od uzimanja leka i tipa i težine simptoma; stabilizacija cirkulacije je od primarnog značaja.

Ako dođe do hipotenzije, pacijenta postaviti u ležeći položaj i korigovati volumen krvi.

Valsartan se praktično ne može eliminisati hemodijalizom.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem

Antagonista receptora angiotenzin II, monokomponentni

**ATC šifra:** C09CA03

Valsartan je snažan i specifičan antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora, aktivan pri oralnoj primeni. On deluje selektivno na receptorski podtip AT<sub>1</sub>, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povećane koncentracije Ang II u plazmi nakon blokade AT<sub>1</sub> receptora valsartanom mogu da stimulišu neblokirani AT<sub>2</sub> receptor, koji je izgleda protivrežna efektu receptora AT<sub>1</sub>. Valsartan ne ispoljava nikakvu parcijalnu agonističku aktivnost na receptor AT<sub>1</sub> i ima mnogo veći afinitet (oko 20 000 puta) za receptor AT<sub>1</sub> nego za receptor AT<sub>2</sub>. Valsartan ne vezuje niti blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale za koje se zna da su značajni za kardiovaskularnu regulaciju.

Valsartan ne inhibira ACE (takođe poznat i kao kininaza II) koji konvertuje Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. Pošto nema delovanja na ACE niti potencira dejstvo bradikinina ili supstance P, malo je verovatno da antagonisti angiotenzina II mogu biti povezani sa kašljem. U kliničkim ispitivanjima gde je valsartan upoređen sa ACE inhibitorom, incidenca suvog kašlja bila je značajno manja ( $p < 0,05$ ) kod pacijenata lečenih valsartanom nego kod onih lečenih inhibitorom ACE (2,6% prema 7,9%). U kliničkoj studiji na pacijentima koji su u anamnezi imali suvi kašalj tokom terapije ACE inhibitorom, kod 19,5% ispitanika na terapiji valsartanom i 19,0% ispitanika na terapiji tijazidnim diuretikom, javio se suvi kašalj, u poređenju sa 68,5% ispitanika koji su kao terapiju dobijali ACE inhibitor ( $p < 0,05$ ).

##### Nedavni infarkt miokarda

Ispitivanje pod nazivom VALIANT (engl. *VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial*) je bila randomizovana, kontrolisana, multinacionalna, dvostruko slepa studija sprovedena na 14703 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i znacima, simptomima ili radiološkom potvrdom kongestivne srčane

insuficijencije i/ili dokazima o sistolnoj disfunkciji leve komore (manifestovanoj kao ejekciona frakcija  $\leq 40\%$  prema radioizotopnoj ventrikulografiji ili  $\leq 35\%$  prema ehokardiografiji ili ventrikularnoj kontrastnoj angiografiji). Pacijenti su metodom slučajnog izbora, u roku od 12 h do 10 dana od pojave simptoma doživljenog infarkta miokarda, raspoređeni u jednu od tri terapijske grupe, gde su pacijenti dobijali ili samo valsartan ili samo kaptopril ili kombinaciju valsartana i kaptoprila. Prosečno vreme lečenja je bilo dve godine. Primarni ishod je bilo vreme preživljavanja (smrt nastala zbog bilo kog uzroka).

Valsartan je bio podjednako efikasan kao i kaptopril u smanjivanju ukupnog mortaliteta (zbog bilo kog uzroka) posle infarkta miokarda. Ukupan mortalitet je bio sličan kod svih grupa, kod valsartana 19,9%, kod kaptoprila 19,5%, dok je kod kombinacije ova dva leka iznosio 19,3%. Kombinacija valsartana sa kaptoprilom nije pokazala prednost u odnosu na primenu samog kaptoprila. Nije primećena razlika u ukupnom mortalitetu kod pacijenata na valsartanu i kaptoprilu posmatrano po godinama, polu, rasi, osnovnoj terapiji ili osnovnoj bolesti. Valsartan je bio efikasan u smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta i produžavanju vremena do prve hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, ponovne pojave infarkta miokarda, reanimiranog zastoja srca i pojave šloga bez fatalnog ishoda (sekundani kombinovani ishodi). Bezbednosni profil valsartana je bio u skladu sa kliničkim tokom bolesti pacijenata koji su preživeli infarkt miokarda. Posmatrajući bubrežnu funkciju, dvostruko povećanje vrednosti kreatinina u serumu je primećeno kod 4,2% pacijenata na terapiji valsartanom, kod 4,8% pacijenata na terapiji valsartanom i kaptoprilom i kod 3,4% pacijenata koji su bili samo na terapiji kaptoprilom. Terapija je bila prekinuta, zbog različitih vrsta bubrežnih poremećaja, kod 1,1% pacijenata lečenih valsartanom, kod 1,3% pacijenata lečenih i valsartanom i kaptoprilom i kod 0,8% pacijenata lečenih samo kaptoprilom. Kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda potrebno je praćenje stanja bubrežne funkcije.

Nije bilo razlike u mortalitetu od svih uzroka, kardiovaskularnom mortalitetu ili morbiditetu kada su beta blokatori primenjeni zajedno sa kombinacijom valsartan+kaptopril, samim valsartanom ili samim kaptoprilom. Bez obzira na terapiju, mortalitet je bio niži u grupi pacijenata lečenih beta blokatorima, što pokazuje da je poznata korist od primene beta blokatora u ovoj populaciji pokazana i u ovoj studiji.

#### Srčana insuficijencija

Val-HeFT je bilo randomizovano, kontrolisano, multinacionalno kliničko ispitivanje uticaja valsartana, u poređenju sa placebo, na morbiditet i mortalitet kod 5010 pacijenata sa srčanom insuficijencijom (NYHA klase II (62%), III (36%) i IV (2%)) koji su primali uobičajenu terapiju, sa ejekcionom frakcijom leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF)  $\leq 40\%$  i unutrašnjim dijametrom leve komore (engl. *left ventricular internal diastolic diameter*, LVIDD)  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>. Osnovna terapija su bili ACE inhibitori (93%), diuretici (86%), digoksin (67%) i beta blokatori (36%). Srednje vreme praćenja je bilo dve godine. Prosečna dnevna doza valsartana u Val-HeFT-u je bila 254 mg. Studija je imala dva primarna ishoda: ukupan mortalitet (vreme do smrti) i kombinovani mortalitet i morbiditet kao posledica srčane insuficijencije (vreme do prve morbidne pojave), koji su bili definisani kao smrt, iznenadna smrt sa reanimacijom, hospitalizacija sa srčanom insuficijencijom ili davanje intravenskih inotropnih ili vazodilatatornih lekova tokom četiri sata ili više, bez hospitalizacije.

Mortalitet zbog bilo kog uzroka bio je sličan ( $p=NS$ ) kod valsartan (19,7%) i placebo (19,4%) grupe. Primarna korist se izražavala u smanjenju vremenskog rizika za 27,5% (95%CI: 17 do 37%) do prve hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (13,9% prema 18,5%). Smanjenje rizika u korist placeba (mortalitet i morbiditet je 21,9% kod placeba prema 25,4% kod valsartan grupe) zapaženo je kod onih pacijenata koji su lečeni trostrukom kombinacijom beta blokatora, ACE inhibitora i valsartana.

Najveće poboljšanje zapaženo je u podgrupi pacijenata koji nisu primili terapiju ACE inhibitorom ( $n=366$ ). U ovoj podgrupi ukupan mortalitet je bio značajno redukovano kod pacijenata na valsartanu u poređenju sa pacijentima na placebo za 33% (95% CI: -6% do 58%) i to 17,5% kod valsartana naspram 27,1% kod placeba, dok je kombinovani mortalitet i morbiditet (kao posledica srčane insuficijencije) bio značajno redukovano za čak 44% (24,9% za valsartan, naspram 42,5% za placebo).

Kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima bez beta blokatora, ukupan mortalitet je bio sličan ( $p=NS$ ) u grupi za valsartan (21,8%) i placebo (22,5%). Rizik za kombinovani mortalitet i morbiditet (kao posledica srčane insuficijencije) je bio značajno redukovano za 18,3% (95% CI: 8% do 28%) u grupi sa valsartanom u poređenju s onim primećenim kod grupe na placebo (31,0% naspram 36,3%).

Kod učesnika u studiji Val-HeFT, pacijenti na terapiji valsartanom, u poređenju sa placebo, su pokazali značajno poboljšanje u NYHA klasama (engl. *New York Heart Association*, NYHA) i značajno ublažavanje simptoma i znakova srčane insuficijencije, uključujući dispneju, umor, edem i kreptacije. Pacijenti na terapiji valsartanom su imali bolji kvalitet života, u poređenju sa pacijentima na placebo, što je i demonstrirano u promeni početnih i krajnjih vrednosti na Minesota skali kvaliteta života pacijenata sa srčanom insuficijencijom (engl. *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life*). Kada su se poredile početne i krajnje vrednosti, ejectiona frakcija kod pacijenata na valsartanu, u poređenju sa pacijentima na placebo, je bila značajno povećana, dok je LVIDD bio značajno smanjen.

#### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dve velike, randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) su ispitivale kombinovanu primenu ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora.

ONTARGET je studija sprovedena na pacijentima sa anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili sa dijabetesom tip 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem organa. VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajne korisne efekte na bubrežni ili /kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. Zbog toga, ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija kreirana da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitus-om tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Studija je ranije završena zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su brojno bili učestaliji u grupi sa aliskirenom nego u grupi sa placebo i zabeleženi neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće prijavljivani u grupi sa aliskirenom nego u grupi sa placebo.

#### Pedijatrijska populacija

##### Hipertenzija

Antihipertenzivni efekat valsartana je procenjivan u četiri randomizovane, dvostruko slepe kliničke studije kod 561 pedijatrijskog pacijenta uzrasta od 6 do 18 godina i 165 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 6 godina. Poremećaji bubrega i urinarnih puteva, i gojaznost su najčešća medicinska stanja koja su doprinosila hipertenziji kod dece uključene u ove studije.

##### Klinička iskustva kod dece starosti 6 ili više godina

Klinička studija je uključivala 261 hipertenzivnog pedijatrijskog pacijenta uzrasta od 6 do 16 godina. Pacijenti sa telesnom masom manjom od 35 kg su primali valsartan u dnevnim dozama od 10, 40 ili 80 mg (mala, srednja i velika doza), dok su pacijenti telesne mase  $\geq 35$  kg primali 20, 80 ili 160 mg valsartana dnevno. Na kraju druge nedelje valsartan je redukovao visinu i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u zavisnosti od jačine primenjene doze. Tri različite doze valsartana (mala, srednja, velika doza) su značajno redukovale početnu visinu sistolnog pritiska za 8, 10 i 12 mmHg. Nakon toga, pacijenti su ponovnim slučajnim izborom podeljeni u dve grupe, jednu koja je nastavila terapiju istom dozom valsartana i drugu koja je bila na placebo. Kod pacijenata koji su nastavili da primaju srednje i velike doze valsartana, sistolni pritisak je bio -4 do -7 mmHg niži nego kod pacijenata na placebo. Kod pacijenata na malim dozama valsartana, sistolni krvni pritisak je bio sličan onima koji su na placebo. Antihipertenzivan efekat valsartana u zavisnosti od jačine doze je dokazan kod svih demografskih podgrupa.

Druga klinička studija je uključivala 300 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 18 godina, u kojoj je metodom slučajnog izbora izabrana grupa koja je primala valsartan i grupa koja je primala enalapril u periodu od 12 nedelja. Deca telesne mase 18 kg ili veće, a manje od 35 kg su dobijala 80 mg valsartana ili 10 mg enalapрила; deca telesne mase 35 kg ili veće, a manje od 80 kg su dobijala 160 mg valsartana ili 20 mg

enalaprila, dok su pacijenti sa telesnom masom od 80 kg ili više dobijali 320 mg valsartana ili 40 mg enalapрила. Sniženje sistolnog krvnog pritiska je bilo uporedivo kod pacijenata na valsartanu (15 mmHg) i enalaprilu (14 mmHg) ( $p < 0,0001$ ). Redukcije dijastolnog pritiska su bile 9,1 mmHg kod valsartana i 8,5 mmHg kod enalapрила.

U trećoj otvorenoj kliničkoj studiji kod 150 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 17 godina, sa hipertenzijom (sistolni krvni pritisak  $\geq 95$  percentila za uzrast, pol i visinu) ispitivana je bezbednost i podnošljivost valsartana u trajanju od 18 meseci. Od 150 pacijenata koji su učestvovali u studiji, 41 pacijent je uz valsartan primao još neki antihipertenzivni lek. Početna i doza održavanja je određivana na osnovu telesne mase. Pacijenti sa telesnom masom  $> 18$  kg do 35 kg, zatim  $\geq 35$  do 80 kg i  $\geq 80$  kg do 160 kg primali su 40 mg, 80 mg i 160 mg, a doze su bile titrirane do 80 mg, 160 mg i 320 mg, redom, nakon jedne nedelje. Jedna polovina pacijenata (50,0%,  $n=75$ ) je imala hronično bubrežno oboljenje, od kojih 29,3% (44 pacijenta) stadijum 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili stadijum 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Srednje smanjenje krvnog pritiska je bilo 14,9 mmHg kod svih pacijenata (početna vrednost od 133,5 mmHg), 18,4 mmHg kod pacijenata sa hroničnim bubrežnim oboljenjem (početna vrednost od 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg kod pacijenata bez hroničnog bubrežnog oboljenja (početna vrednost od 135,1 mmHg). Procenat pacijenata kod kojih je postignuta kontrola krvnog pritiska (sistolni i dijastolni krvni pritisak  $< 95$  percentila) je bio neznatno veći kod pacijenata sa hroničnim bubrežnim oboljenjem (79,5%) u poređenju sa pacijentima bez hroničnog bubrežnog oboljenja (72,2%).

#### Klinička iskustva kod dece starosti ispod 6 godina

Dve kliničke studije su rađene kod dece uzrasta od 1 do 6 godina. Jedna je rađena na 90, a druga na 75 pacijenata. Deca mlađa od 1 godine nisu učestvovala u studiji. U prvoj studiji efikasnost valsartana je potvrđena upoređujući ga sa placebo, ali nije dokazana dozna zavisnost. U drugoj studiji, velike doze valsartana su se pokazale efikasnije u snižavanju visine krvnog pritiska, ali nije ustanovljena statistički značajna povezanost između doze i antihipertenzivnog efekta, niti je dokazano da je njegova efikasnost veća od placeba. Zbog ovih nedoslednosti, valsartan se ne preporučuje u ovoj uzrastnoj grupi (videti odeljak 4.8).

Evropska Agencija za lekove je oslobodila od obaveze podnošenja rezultata studija za sve podgrupe pedijatrijskih pacijenata za srčanu insuficijenciju i srčanu insuficijenciju nastalu posle infarkta miokarda. Videti u odeljku 4.2 informacije o upotrebi leka kod dece.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Nakon oralne primene valsartana, maksimalna koncentracija valsartana u plazmi se postiže za 2-4 sata nakon uzimanja tablete odnosno 1-2 sata nakon primene rastvora. Srednja apsolutna bioraspodivnost je 23% za tablete, odnosno 39% za rastvor. Hrana smanjuje njegovu raspoloživost za 40% (merena površina ispod krive (PIK)), dok se maksimum koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) smanjuje za 50%, iako su nakon 8 sati od primene leka koncentracije valsartana u plazmi slične bez obzira na to da li je lek uzet u prisustvu hrane ili u stanju gladovanja. Ova redukcija vrednosti PIK-a, ne utiče na klinički značajno smanjenje terapijskog efekta, pa uzimanje hrane nema uticaja na oralnu primenu valsartana.

### Distribucija

Volumen distribucije valsartana u ravnotežnom stanju nakon intravenske primene je oko 17 litara, što ukazuje da se valsartan ne distribuira u tkiva u velikom obimu. Valsartan se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (94–97%), uglavnom za serumske albumine.

### Biotransformacija

Valsartan nema izraženu biotransformaciju i samo oko 20% doze je otkriveno u obliku metabolita. Hidroksi metabolit je identifikovan u plazmi u malim koncentracijama (manje od 10% od vrednosti PIK-a valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki neaktivan.

### Eliminacija

Valsartan ispoljava multiexponencijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  sat i  $t_{1/2\beta}$  oko 9 sati). Valsartan se prvenstveno eliminiše stolicom preko bilijarne ekskrecije (oko 83% od doze) i urinom (oko 13% od doze),

uglavnom kao nepromenjeni lek. Posle intravenske primene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 L/h a bubrežni klirens je 0,62 L/h (oko 30% od ukupnog klirensa). Poluvreme eliminacije valsartana je 6 časova.

#### Pacijenti sa srčanom insuficijencijom

Srednje vreme postizanja maksimalne koncentracije i poluvreme eliminacije valsartana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom slično je onom uočenom kod zdravih ispitanika. Vrednosti PIK i  $C_{max}$  valsartana gotovo su proporcionalne sa povećanjem doze u okviru kliničkog raspona doziranja (40 do 160 mg dvaput na dan). Srednji faktor akumulacije je oko 1,7. Prividni klirens valsartana nakon oralne primene je približno 4,5 L/h. Uzrast ne utiče značajno na prividni klirens valsartana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

#### Posebne populacione grupe

##### Stariji pacijenti

Uočeno je donekle više sistemsko izlaganje valsartanu kod nekih starijih osoba nego kod mladih osoba; međutim, nije dokazano da to ima ikakvog kliničkog značaja.

##### Oštećenje funkcije bubrega

Kao što se i očekuje kod lekova gde bubrežni klirens čini svega 30% ukupnog klirensa, stanje bubrežne funkcije ne utiče značajno na raspoloživost valsartana. Podešavanje doze nije potrebno kod pacijenata koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju ukoliko je klirens kreatinina  $> 10$  mL/min. Nema dovoljno iskustava o bezbednoj upotrebi valsartana kod pacijenata kojima je klirens kreatinina  $< 10$  mL/min i koji su na dijalizi, pa kod njih valsartan treba primenjivati s oprezom (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Valsartan se ekstenzivno vezuje za proteine plazme pa je malo verovatno da se može ukloniti dijalizom.

##### Oštećenje funkcije jetre

Oko 70% resorbovane doze izlučuje se putem žuči, uglavnom u nepromenjenom obliku. Valsartan ne prolazi ekstenzivnu biotransformaciju. Udvostručenje izloženosti (PIK) je uočeno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave ispitanike. Međutim, sistemska izloženost valsartanu nije u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije jetre. Lek Diovan nije ispitivan kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

##### Pedijatrijska populacija

U studiji sa 26 pedijatrijskih hipertenzivnih pacijenata (uzrasta od 1 do 16 godina) kojima su davane pojedinačne doze suspenzije valsartana (prosečno: 0,9 do 2 mg/kg, sa maksimalnom dozom od 80 mg), klirens (L/h/kg) valsartana je bio uporediv duž uzrastnog raspona od 1 do 16 godina i sličan onom kao kod odraslih.

##### Pedijatrijski pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije utvrđena bezbedna upotreba valsartana kod pedijatrijskih pacijenata čiji je klirens kreatinina  $< 30$  mL/min i onih na dijalizi, pa iz tog razloga njegova upotreba nije preporučljiva kod ovih pacijenata. Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju klirens kreatinina  $> 30$  mL/min nije potrebno podešavanje doze. Potrebno je praćenje bubrežne funkcije i koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljke 4.2 i 4.4).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci, dobijeni u studijama kojima se ispituje farmakologija, genotoksičnost i karcinogeni potencijal ne ukazuju da upotreba valsartana predstavlja opasnost po ljudsko zdravlje.

Kod ženki pacova, upotreba 600 mg/kg/dan valsartana u toku poslednjih dana gestacije i u periodu dojenja kod potomstva je dovela do smanjenja stope preživljavanja, smanjenja porođajne težine i blažih poremećaja u razvoju (poremećaji u razvoju spoljašnjeg uha) (videti odeljak 4.6). Ova doza primenjena kod pacova (600 mg/kg/dan) je približno 18 puta veća od maksimalno preporučene doze kod ljudi, računato u  $mg/m^2$  (oralna doza 320 mg/dan kod pacijenta telesne mase 60 kg).

Kod pretkliničkih studija koje su ispitivale bezbednost primene valsartana, velike doze valsartana (200 do 600 mg/kg/telesna masa) su kod pacova uzrokovale smanjenje vrednosti parametara crvenih krvnih zrnaca (eritrociti, hemoglobin, hematokrit) i promene u bubrežnoj hemodinamici (blagi porast uree u plazmi, bubrežna tubularna hiperplazija i porast vrednosti bazofila kod mužjaka). Ove doze kod pacova (200 do 600

mg/kg/dnevno) su 6 do 18 puta veće od maksimalno preporučene kod ljudi, računato u mg/m<sup>2</sup> (oralna doza 320 mg/dan kod pacijenta telesne mase 60 kg).

Kod marmozet majmuna, u sličnim dozama, uočene promene su bile veoma slične, iako ozbiljnije, posebno na bubregu gde se javila i nefropatija sa povišenim vrednostima uree i kreatinina.

Hipertrofija jukstaglomerularnih ćelija bubrega je takođe primećena kod obe životinjske vrste. Smatra se da su sve uočene promene posledica farmakološke aktivnosti valsartana, koji prouzrokuje produženu hipotenziju, posebno kod majmuna. U terapijskim dozama, kod ljudi, ne dolazi do hipertrofije bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija.

#### Pedijatrijska populacija

Svakodnevna oralna primena valsartana kod mladunaca pacova (od 7-og dana do 70-og dana starosti) u dozi od 1 mg/kg /dan (što predstavlja 10-35% od maksimalno preporučene doze kod dece od 4 mg/kg/dan ) je dovela do trajnog, ireverzibilnog oštećenja bubrega. Sva pomenuta neželjena dejstva su posledica preterane farmakološke aktivnosti inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatora AT<sub>1</sub> receptora; ovakve promene su primećene kod pacova tretiranih valsatranom u prvih 13 dana života. Ovaj period odgovara periodu od 36 nedelja gestacijske starosti kod ljudi, koji se eventualno može proširiti i na period od 44 nedelje od začeća. Pacovima (do 70 dana starosti) u jednoj studiji davan je valsartan i zaključeno da se ne može isključiti njegov uticaj na sazrevanje bubrega (period od 4-6 nedelja). Funkcionalni razvoj bubrega je proces koji kod ljudi traje i u toku prve godine života, zbog čega je od kliničkog značaja da se kod dece mlađe od 1 godine valsartan ne koristi, iako prekliničke studije ukazuju na njegovu bezbednu primenu kod dece starije od 1 godine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Pomoćne supstance su:

Jezgro film tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Krospovidon

Silicijum-dioksid, koloidni bezvodni

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 8000

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PE/PVDC//Alu blister ili PVC/PVDC//Alu blister sa 14 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novu Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole Diovan, film tableta, 40 mg: 515-01-02733-18-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 01.08.2003.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.05.2019.

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

Maj, 2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka ispravljen je u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00328-2019-8-003 od 31.07.2019.