

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Valsacor[®] 80 mg film tablete
Valsacor[®] 160 mg film tablete
INN: valsartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Valsacor, 80 mg:
Jedna film tableta sadrži 80 mg valsartana.
Valsacor, 160 mg:
Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

| | 80 mg film tablete | 160 mg film tablete |
|---------|--------------------|---------------------|
| laktoza | 28,5 mg | 57 mg |

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Valsacor, 80 mg, film tablete su: okrugle, bikonveksne film tablete, ružičaste boje sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Valsacor, 160 mg, film tablete su: ovalne, bikonveksne film tablete, žutosmeđe, sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Valsacor 80 mg i 160 mg film tablete:

Hipertenzija

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih I terapija hipertenzije kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina.

Nedavni infarkt miokarda

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

Srčana insuficijencija

Terapija simptomatske insuficijencije srca kod odraslih pacijenata kada inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) ne mogu da se koriste, ili kao dodatna terapija ACE inhibitorima kada beta blokatori ne mogu da se koriste (videti odeljak 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Valsacor 80 mg i 160 mg film tablete:

Hipertenzija

Preporučena početna doza leka Valsacor je 80 mg jednom dnevno. Antihipertenzivno dejstvo je u znatnoj meri prisutno u roku od 2 nedelje, a maksimalni efekat se postiže u roku od 4 nedelje. Kod nekih pacijenata čiji se krvni pritisak ne može adekvatno kontrolisati, doza se može povećati na 160 mg i do maksimalnih 320 mg.

Valsacor se može primenjivati zajedno sa drugim antihipertenzivnim lekovima. Primena diuretika kao što je hidrohlortiazid će još više smanjiti pritisak kod ovih pacijenata.

Nedavni infarkt miokarda

Kod klinički stabilnih pacijenata, terapija može da se otpočne već 12 sati nakon infarkta miokarda. Posle početne doze od 20 mg dva puta dnevno, valsartan treba titrirati do 40 mg, 80 mg i 160 mg dva puta dnevno, tokom sledećih nekoliko nedelja. Početna doza se može obezbediti i tabletom od 40 mg deljivom na jednake dpze.

Ciljna maksimalna doza je 160 mg dva puta dnevno. Uopšteno, preporučuje se da pacijenti do doze od 80 mg dva puta dnevno dođu u roku od dve nedelje od započinjanja terapije, a da ciljna maksimalna doza, 160 mg dva puta dnevno, postigne u roku od tri meseca, u skladu sa tolerancijom pacijenta. Ako se javi simptomatska hipotenzija ili disfunkcija bubrega, treba razmotriti smanjenje doze.

Valsartan može da se primeni kod pacijenata lečenih drugim terapijama posle infarkta miokarda, npr. tromboliticima, acetilsalicilnom kiselinom, beta blokatorima, statinima i diureticima. Kombinacija sa ACE inhibitorima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 i 5.1).

Evaluacija pacijenata posle infarkta miokarda treba uvek da uključuje procenu funkcije bubrega.

Srčana insuficijencija

Preporučena početna doza leka Valsacor je 40 mg dva puta dnevno. Titriranje doze do 80 mg i 160 mg dva puta dnevno treba sprovesti u intervalima od najmanje dve nedelje do najviše doze, prema toleranciji pacijenta.

Treba razmotriti smanjivanje doze istovremeno primenjenih diuretika. Maksimalna dnevna doza primenjena u kliničkim istraživanjima bila je 320 mg u obliku podeljenih doza.

Valsartan može da se primenjuje sa drugim terapijama za srčanu insuficijenciju. Međutim, trostruka kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i valsartana nije preporučljiva (videti odeljak 4.4 i 5.1).

Procena stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom treba uvek da uključuje i procenu funkcije bubrega.

Valsacor se može primenjivati zajedno sa drugim antihipertenzivnim lekovima. Dodatak diuretika kao što je hidrohlortiazid će još više smanjiti pritisak kod ovih pacijenata.

Dodatni podaci za posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina >10 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2). Kontraindikovana je istovremena primena leka Valsacor sa aliskirenom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) (videti odeljak 4.3).

Dijabetes melitus

Kontraindikovana je istovremena primena leka Valsacor sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetes melitusom (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska hipertenzija

Deca i adolescenti od 6 do 18 godina

Početna doza je 40 mg jednom dnevno kod dece koja imaju manje od 35 kg i 80 mg jednom dnevno kod dece koja imaju 35 kg ili više. Dozu treba prilagoditi u skladu sa vrednostima krvnog pritiska. Za maksimalne doze koje su istraživane u kliničkim studijama pogledajte sledeću tabelu.

Doze koje su veće od navedenih nisu istraživane i zbog toga se ne preporučuju.

| Telesna masa | Maksimalna doza proučena u kliničkim studijama |
|-------------------|--|
| ≥18 kg do <35 kg | 80 mg |
| ≥35 kg do <80 kg | 160 mg |
| ≥80 kg do ≤160 kg | 320 mg |

Deca mlađa od 6 godina.

Dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2. Međutim, bezbednost i efikasnost leka Valsacor kod dece uzrasta od 1 do 6 godina nisu utvrđene.

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata starosti 6 do 18 godina sa oštećenjem funkcije bubrega

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min i kod dece na dijalizi nije istraživana, zbog toga se upotreba valsartana ne preporučuje kod ovih pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina >30 mL/min. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i vrednosti kalijum u serumu (videti odeljake 4.4 i 5.2).

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata starosti 6 do 18 godina sa oštećenjem funkcije jetre

Kao i kod odraslih, lek Valsacor je kontraindikovan kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom i kod pacijenata sa opstrukcijom bilijarnog trakta - holestazom (videti odeljake 4.3, 4.4 i 5.2). Postoji samo ograničeno kliničko iskustvo sa primenom leka Valsacor kod pedijatrijskih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Doza valsartana ne sme biti veća od 80 mg kod ovih pacijenata.

Srčana insuficijencija i nedavni infarkt miokarda kod dece

Lek Valsacor se ne preporučuje u terapiji srčane insuficijencije ili nedavnog infarkta miokarda kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Način primene

Valsacor se može uzimati nezavisno od obroka i treba ga uzimati sa vodom.

Napomena

Za postizanje doze manje od 40 mg valsartana, koristiti lek odgovarajuće jačine dostupan na tržištu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza.

Drugi i treći trimestat trudnoće (videti odeljake 4.4 i 4.6).

Istovremena primena antagonista receptora angiotenzina (ARB), uključujući lek Valsacor, ili inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hiperkalemija

Ne preporučuje se istovremena upotreba sa suplementima kalijuma, diureticima koji štede kalijum, zamenama za kuhinjsku so koje sadrže kalijum ili sa drugim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparinom) se ne preporučuje.

Po potrebi treba sprovesti praćenje koncentracije kalijuma.

Poremećaj funkcije bubrega

Trenutno nema iskustava o bezbednosti upotrebe kod pacijenata sa klirensom kreatinina <10 mL/min i kod pacijenata na dijalizi, zbog toga bi valsartan trebalo oprezno primenjivati kod ovih pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata sa klirensom kreatinina >10 mL/min (videti odeljake 4.2 i 5.2). Kontraindikovana je istovremena primena ARB uključujući lek Valsacor, ili ACE inhibitora sa aliskirenom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljake 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Valsacor treba oprezno koristiti kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bez holestaze (videti odeljake 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa smanjenom koncentracijom natrijuma i/ili smanjenim volumenom krvi

Kod pacijenata teškim smanjenjem koncentracije natrijuma i/ili volumena, kao što su oni koji dobijaju visoke doze diuretika, u retkim slučajevima se može javiti simptomatska hipotenzija nakon započinjanja terapije lekom Valsacor. Smanjenje koncentracije natrijuma i/ili volumena treba korigovati pre uvođenja terapije lekom Valsacor, na primer smanjivanjem doze diuretika.

Stenoza bubrežne arterije

Nije dokazana bezbedna upotreba leka Valsacor kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji.

Kratkotrajna primena leka Valsacor kod dvanaest pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom kao posledicom unilateralne stenozе bubrežne arterije nije dovela do značajnih promena u renalnoj hemodinamici, promena kreatinina u serumu ili uree u krvi (BUN). Međutim, pošto drugi lekovi koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) mogu da povećaju koncentraciju uree u krvi i kreatinina u serumu kod pacijenata sa bilateralnom ili unilateralnom stenozom bubrežne arterije, preporučuje se praćenje funkcije bubrega kada su pacijenti na terapiji valsartanom.

Transplantacija bubrega

Trenutno nema iskustava o bezbednoj primeni leka Valsacor kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transplantaciji bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Pacijente sa primarnim hiperaldosteronizmom ne treba lečiti lekom Valsacor zato što njihov renin-angiotenzin-aldosteron sistem nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa drugim vazodilatatorima, posebna pažnja se mora obratiti kod pacijenata koji pate od stenozе aorte i mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije (HOCM).

Trudnoća

Terapiju antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) ne smete započeti tokom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije antagonistima angiotenzina II, nije neophodan pacijentkinje koje planiraju trudnoću ili misle da bi mogle biti trudne treba da pređu na alternativnu terapiju hipertenzije sa lekovima koji imaju utvrđeni bezbednosni profil za upotrebu u trudnoći. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje lekovima AIIRA grupe treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće, započeti alternativnu terapiju (videti odeljake 4.3 i 4.6).

Valsacor 80 mg i 160 mg film tablete:

Nedavni infarkt miokarda

Kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda pokazalo se da kombinacija kaptoprila i valsartana nije pokazala nikakvu dodatnu kliničku korist, umesto toga, povećao se rizik od neželjenih dejstava u poređenju sa lečenjem pojedinačnim lekovima (videti odeljake 4.2 i 5.1). Zbog toga se ne preporučuje ova kombinacija.

Terapiju treba oprezno uvoditi kod pacijenata nakon infarkta miokarda. Procena pacijenata nakon infarkta miokarda mora uvek da uključuje i procenu funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Primena leka Valsacor kod pacijenata posle infarkta miokarda obično rezultuje izvesnim smanjenjem krvnog pritiska, ali prekid terapije lekom Valsacor zbog stalne simptomatske hipotenzije obično nije neophodan, ukoliko se poštuju preporuke za doziranje (videti odeljak 4.2).

Srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa insuficijencijom srca, trostruka kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i leka Valsacor nije pokazala nikakvu kliničku korist (videti odeljak 5.1). Ova kombinacija očigledno povećava rizik od neželjenih dejstava i zbog toga se ne preporučuje.

Terapiju treba oprezno uvoditi kod pacijenata sa insuficijencijom miokarda. Procena pacijenata sa srčanom insuficijencijom mora uvek da uključuje i procenu funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Primena leka Valsacor kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom obično dovodi do izvesnog smanjenja krvnog pritiska, ali prekidanje terapije lekom Valsacor zbog stalne simptomatske hipotenzije obično nije neophodno, ukoliko se poštuju preporuke za doziranje (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata kod kojih funkcija bubrega može da zavisi od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pacijenti sa teškom kongestivnom insuficijencijom srca), terapija inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima bila je povezana sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, i u retkim slučajevima, sa akutnim popuštanjem bubrega i/ili smrtnim slučajem.

S obzirom na to da je valsartan antagonist receptora angiotenzina II, ne može se isključiti da upotreba leka Valsacor može biti povezana sa pogoršanjem funkcije bubrega.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Angioedem u anamnezi

Angioedem, uključujući otok larinksa i glotisa, što može dovesti do opstrukcije disajnih puteva i/ili otok lica, usana, ždrela i/ili jezika, zabeležen je kod pacijenata koji su bili na terapiji valsartanom; neki od ovih pacijenata su prethodno imali angioedem povezan sa primenom drugih ACE inhibitora. Primenu valsartana treba odmah obustaviti kod pacijenata kod kojih se razvio angioedem, i ne sme se ponovo uvoditi isti lek (videti odeljak 4.8).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Prijavljeni su slučajevi hipotenzije, sinkope, moždanog udara, hiperkalemije, i promene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) kod osetljivih osoba, naročito u kombinaciji sa drugim lekovima koji utiču na ovaj sistem. Stoga, dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema kombinovanjem aliskirena sa ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzin II receptora (ARB) nije preporučljiva.

Istovremena primena aliskirena i leka Valsacor je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Oštećenje funkcije bubrega

Uporeba kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$ i pedijatrijskih pacijenata koji idu na dijalizu nije proučavana, zbog toga se upotreba valsartan ne preporučuje kod ovih pacijenata. Nije neophodno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina $> 30 \text{ mL/min}$ (videti odeljke 4.2 i 5.2). Treba pažljivo pratiti renalnu funkciju i koncentraciju kalijum u serumu tokom terapije valsartanom. Ovo se pre svega odnosi na primenu valsartana kada su prisutna i druga stanja koja mogu da ugroze renalnu funkciju (groznica, dehidracija). Kontraindikovana je istovremena primena ARB,

uključujući lek Valsacor, ili ACE inhibitora sa aliskirenom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Kao i kod odraslih, lek Valsacor je kontraindikovano kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom i kod pacijenata saolestazom (videti odeljke 4.3 i 5.2). Postoji samo ograničeno kliničko iskustvo sa primenom leka Valsacor kod pedijatrijskih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Doza valsartana ne sme biti veća od 80 mg kod ovih pacijenata.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Valsacor sadrži pomoćnu supstancu laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) sa ARB, ACE inhibitorima ili aliskirenom Neophodan je oprez prilikom istovremene primene ARB, uključujući lek Valsacor sa drugim lekovima koji blokiraju RAAS kao što su ACE inhibitor i aliskiren. (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena ARB, uključujući lek Valsacor, ili ACE inhibitora sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena nije preporučena

Litijum

Zabeleženo je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnosti prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora ili blokatorima angiotenzinskih receptora tipa II, uključujući i lek valsartan. Zbog nedostatka iskustava sa istovremenom primenom valsartana i litijuma, ova kombinacija se ne preporučuje. Ako se pokaže da je ona neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu. Ukoliko se primenjuje i diuretik zajedno sa valsartanom, verovatno je da se rizik od toksičnosti litijuma može povećati.

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijumom, zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum i druge supstance koje mogu da povećaju koncentraciju kalijuma

Ako se lekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma smatraju neophodnim u kombinaciji sa valsartanom, savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

Neophodan je oprez kod istovremene primene

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

Kada se antagonisti receptora angiotenzina II primenjuju istovremeno sa lekovima iz grupe NSAIL može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Osim toga, istovremena terapija antagonistima receptora angiotenzina II i nesteroidnih antiinflamatornih lekova iz grupe NSAIL, može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i do povećanja kalijuma u serumu. Zbog toga se preporučuje praćenje renalne funkcije na početku terapije, kao i odgovarajuća hidratacija pacijenta.

Transporteri

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

Ostali podaci

U studijama interakcija lekova sa valsartanom nisu pronađene klinički značajne interakcije sa valsartanom ili sa bilo kojom od navedenih supstanci: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohloriazid, amlodipin, glibenklamid.

Pedijatrijska populacija

U hipertenziji kod dece i adolescenata, gde su česte abnormalnosti bubrega, savetuje se oprez pri istovremenoj primeni valsartana sa drugim supstancama koje inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteron sistem, koji može da povećati koncentraciju kalijum u serumu. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA-*engl.* angiotensin II receptor antagonists) se ne preporučuje tokom prvog tromesečja trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena AIIRA je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromesečja trudnoće nisu bili odlučujući; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. S obzirom da ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku sa atagonistima receptora angiotenzina II (AIIRAs), može postojati sličan rizik sa ovom grupom lekova. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, lečenje AIIRA-om treba odmah prekinuti, i ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju. Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (otkazivanje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).

„Preklinički podaci o bezbednosti leka“).

Ako je došlo do izloženosti od drugog tromesečja trudnoće nadalje, savetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i okoštavanje lobanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale lekove AIIRA-e grupe treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Dojenje

Zbog toga što nema dostupnih podataka o upotrebi leka Valsacor tokom dojenja, on se ne preporučuje i prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, naročito tokom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene dece.

Plodnost

Valsartan nije imao neželjena dejstva na reproduktivni učinak kod mužjaka i ženki pacova pri oralnim dozama do 200 mg/kg/dnevno. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene doze kod ljudi u mg/m² (proračun pretpostavlja oralnu dozu od 320 mg/dnevno i pacijenta od 60 kg).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilom. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno može javiti vrtoglavica ili malaksalost.

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.

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama, post-marketinškom iskustvu i laboratorijskim ispitivanjima navedene su dole prema klasama sistema organa.

Neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti, prvo od najčešćih, prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), uključujući izolovane slučajeve. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su rangirane prema opadajućoj težini.

Za neželjene reakcije prijavljene u post-marketinškom iskustvu i laboratorijskim ispitivanjima, nije moguće primeniti nijednu učestalost neželjene reakcije tako da su one sa „nepoznom“ učestalošću.

Hipertenzija

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, neutropenija, trombocitopenija

Poremećaji imunskog sistema

Nepoznato preosetljivost, uključujući serumsku bolest

Poremećaji metabolizma i ishrane

Nepoznato povećanje koncentracije kalijuma u serumu, hiponatremija

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno vertigo

Vaskularni poremećaji

Nepoznato vaskulitis

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno kašalj

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno bol u abdomenu

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznato povećanje vrednosti funkcionalnih testova jetre uključujući serumski bilirubin

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato angioedem, osip, svrab

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezvnog tkiva

Nepoznato mijalgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Nepoznato insuficijencija i oštećenje funkcije bubrega, povećana koncentracija kreatinina u serumu

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno zamor

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno dejstvo valsartana istraživano je u dve randomizovane, dvostruko slepe kliničke studije kod 561 pedijatrijskog pacijenta uzrasta od 6 do 18 godina. Izuzimajući izolovane gastrointestinalne poremećaje (kao što su bol u abdomenu, mučnina i povraćanje) i vrtoglavice, nema značajne razlike u smislu vrste, učestalosti i težine neželjenih reakcija između bezbednosnog profila za pedijatrijske pacijente starosti od 6 do 18 godina i onih prethodno prijavljenih kod odraslih pacijenata.

Procena mentalnog razvoja i neurokognicije pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 16 godina pokazuje da nema klinički značajnog neželjenog uticaja nakon lečenja lekom valsartan u periodu do godinu dana.

U dvostruko slepoj, randomizovanoj studiji kod 90 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 1 do 6 godina, koju je pratio jednogodišnji otvoreni produžetak, zabeležena su dva smrtna slučaja i izolovani slučajevi povećanja jetrih transaminaza. Ovi slučajevi su se javili kod pacijenata sa značajnim komorbiditetima. Nije

ustanovljena uzročna veza sa lekom valsartan. U drugoj studiji u kojoj su 75 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 1 do 6 godina randomizovano, nije bilo značajnog povećanja jetrinih transaminaza ili smrtnog slučaja u terapiji valsartanom.

Hiperkalijemija je češće opažena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 18 godina sa prethodno postojećim hroničnim bubrežnim oboljenjima.

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:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato trombocitopenija

Poremećaji imunskog sistema

Nepoznato preosetljivost, uključujući serumsku bolest

Poremećaji metabolizma i ishrane

Povremeno hiperkalemija

Nepoznato povećanje kalijuma u serumu, hiponatriemija

Poremećaji nervnog sistema

Često vrtoglavica, posturalna vrtoglavica

Povremeno sinkopa, glavobolja

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno vertigo

Kardiološki poremećaji

Povremeno insuficijencija srca

Vaskularni poremećaji

Često hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Nepoznato vaskulitis

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno kašalj

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno mučnina, diareja

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznato povećanje vrednosti pokazatelja funkcije jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno angioedem

Nepoznato bulozni dermatitis, osip, pruritus

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato mijalgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često oštećenje bubrega i bubrežna insuficijencija

Povremeno akutna bubrežna insuficijencija, porast koncentracije kreatinina u serumu

Nepoznato povećanje koncentracije azota iz uree u krvi

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno astenija, malaksalost

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje lekom Valsacor može da izazove izraženu hipotenziju, što može da dovede do smanjenog nivoa svesti, cirkulatornom kolapsu i/ili šoku.

Terapija

Terapijske mere zavise od vremena unosa hrane, kao i tipa i ozbiljnosti simptoma – stabilizacija cirkulacije je od primarnog zanačaja.

Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i korigovati volumen krvi.

Ne može se očekivati da se valsartan može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antagonist receptora angiotenzina II, monokomponentni

ATC šifra: C09CA03

Valsartan je oralno aktivni, snažan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (Ang II). On deluje selektivno na podtip receptora AT₁, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povećana koncentracija Ang II u plazmi nakon blokade AT₁ receptora valsartanom može da stimuliše deblokirane AT₂ receptore, za koje se smatra da deluju kao protivteža dejstvu AT₁ receptora. Valsartan ne ispoljava nikakvu parcijalnu agonističku aktivnost na receptor AT₁ i ima mnogo veći (oko 20000 puta) afinitet za receptor AT₁ nego za receptor AT₂. Nije poznato da valsartan vezuje ili blokira receptore drugih hormona niti kanale jona za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE (poznat i kao kininaza II), koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. Pošto nema dejstva na ACE i nema pojačavanja dejstva bradikinin ili supstance P, malo je verovatno da antagonisti angiotenzina II mogu biti povezani sa kašljem. U kliničkim istraživanjima u kojima je valsartan poređen sa ACE inhibitorom, incidenca suvog kašlja je bila značajno manja ($p < 0,05$) kod pacijenata lečenih valsartanom nego kod onih lečenih ACE inhibitorom (2,6% prema 7,9%). U kliničkim istraživanjima sa pacijentima koji su u anamnezi imali suvi kašalj tokom terapije ACE inhibitorima, kod 19,5% ispitanika u istraživanju koji su dobijali valsartan i 19,0% onih koji su dobijali tiazidne diuretike javio se kašalj, u poređenju sa 68,5% onih koji su lečeni ACE inhibitorom ($p < 0,05$).

Valsacor 80 mg i 160 mg film tablete

Hipertenzija

Primena valsartana kod pacijenata sa hipertenzijom dovela je do smanjenja krvnog pritiska bez uticaja na frekvencu pulsa.

Kod većine pacijenata, nakon primene pojedinačne oralne doze, početak antihipertenzivnog dejstva javio se u roku od 2 sata, a maksimalno smanjenje krvnog pritiska postiže se u roku od 4-6 sati. Antihipertenzivno dejstvo je prisutno tokom 24 sata nakon doziranja. Tokom ponovljenog doziranja, antihipertenzivno dejstvo je u znatnoj meri prisutno u roku od 2 nedelje, a maksimalno dejstvo se postiže u roku od 4 nedelje i održava se tokom dugotrajne terapije. U kombinaciji sa hidrohlorotiazidom, postiže se značajno dodatno sniženje krvnog pritiska.

Nagli prekid terapije valsartanom nije bio povezan sa pojavom povratne hipertenzije ili drugim neželjenim kliničkim događajima.

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, pokazalo se da valsartan redukuje urinarnu ekskreciju albumina. U studiji koja je istraživala smanjenje mikroalbuminurije sa valsartanom (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan – MARVAL) procenjivana je redukcija urinarne ekskrecije albumina (UAE) uzrokovano valsartanom (80-160 mg/dnevno) u odnosu na amlodipin (5-10 mg/dnevno) kod 332 pacijenta sa dijabetesom tipa 2 (prosečne starosti: 58 godina; 265 muškaraca) sa mikroalbuminurijom (valsartan: 58 mikrograma/min; amlodipin: 55,4 mikrograma/min), normalnim ili visokim krvnim pritiskom i sa očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi <120 mikromol/l). U 24. nedelji, urinarna ekskrecija albumina je bila smanjena ($p < 0,001$) za 42% (-24,2 mikrograma/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) sa valsartanom i približno 3% (-1,7 mikrograma/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) sa amlodipinom, uprkos sličnim stopama smanjenja krvnog pritiska u obe grupe.

U istraživanju smanjenja proteinurije (DROP studija) dalje je istraživana efikasnost valsartana u smanjenju urinarne ekskrecije albumina kod 391 hipertenzivnog pacijenta (TA=150/88 mmHg) sa dijabetesom tipa 2, albuminurijom (prosečno=102 mikrograma/min; 20-700 mikrograma/min) i očuvanom funkcijom bubrega (prosečan kreatinin u serumu = 80 mikromol/L).

Pacijenti su randomizovani u jednu od tri dozne grupe valsartana (160, 320 i 640 mg/dnevno) i lečeni su 30 nedelja.

Svrha ove studije je bila da se utvrdi optimalna doza valsartana za smanjenje urinarne ekskrecije albumina kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. U 30. nedelji, procenat promene vrednosti urinarne ekskrecije albumina je značajno smanjen: 36% od početne vrednosti sa valsartanom od 160 mg (95% CI: 22 do 47%) i 44% sa valsartanom od 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana proizvodi klinički značajno smanjenje urinarne ekskrecije albumina kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Nedavni infarkt miokarda

Istraživanje valsartana kod akutnog infarkta miokarda (*VALsartan In Acute myocardial infarction trial – VALIANT*) bilo je randomizovano, kontrolisano, višenacionalno, dvostruko slepo istraživanje sa 14703 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i znacima i simptomima ili radiološkim dokazima o kongestivnoj insuficijenciji srca i/ili dokazima o disfunkciji leve komore (manifestovanoj kao e젝ciona frakcija $\leq 40\%$ prema radioizotopnoj ventrikulografiji ili $\leq 35\%$ prema ehokardiografiji ili ventrikularnoj kontrastnoj angiografiji). Pacijenti su randomizovano raspoređeni u roku od 12 sati do 10 dana nakon nastanka simptoma infarkta miokarda na valsartan, kaptopril ili kombinaciju oba leka. Prosečno trajanje terapije bilo je dve godine. Primarni ishod bio je vreme do mortaliteta od bilo kog uzroka.

Valsartan je bio jednako efikasan kao i kaptopril u smanjenju sveukupnog mortaliteta posle infarkta miokarda. Stopa mortalitet zbog bilo kog uzroka bila je slična u sve tri grupe i iznosila je kod grupe sa valsartanom (19,9%), kaptoprilom (19,5%) i valsartanom + kaptoprilom (19,3%). Kombinacija valsartana sa kaptoprilom nije imala dodatnu korist u odnosu na samostalnu upotrebu kaptoprila. Nije bilo razlike između valsartana i kaptoprila u mortalitetu od svih uzroka na osnovu starosti, pola, rase, osnovnih terapija ili postojećih bolesti. Valsartan je takođe bio efikasan u smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta i u produženju vremena do prve pojave nekog od sledećih događaja: hospitalizaciji zbog srčane insuficijencije, rekurentnog infarkta miokarda, ponovne pojave srčanog aresta i nefatalnog moždanog udara (sekundarni kombinovani ishod).

Bezbednosni profil valsartana bio je u skladu sa kliničkom slikom pacijenata lečenih nakon infarkta miokarda. Posmatrajući bubrežnu funkciju, primećeno je udvosrtučavanje kreatinina u serumu kod 4,2% pacijenata lečenih valsartanom, kod 4,8% pacijenata lečenih valsartanom i kaptoprilom i kod 3,4% pacijenata lečenih kaptoprilom. Prekid terapije usled različitih bubrežnih disfunkcija javilo se kod 1,1% pacijenata lečenih valsartanom, kod 1,3% pacijenata lečenih valsartanom i kaptoprilom i kod 0,8% pacijenata lečenih kaptoprilom. Procena bubrežne funkcije treba da bude uključena u procenu stanja pacijenata nakon infarkta miokarda.

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 zadržana i u ovom istraživanju.

Srčana insuficijencija.

Val-HeFT je bila randomizovana, kontrolisana, multinacionalna klinička studija sprovedena radi procene delovanja valsartana u poređenju sa placeboom na morbiditet i mortalitet kod 5010 pacijenata koji su primali uobičajenu terapiju za srčanu insuficijenciju klase II (62%), III (36%) i IV (2%) prema NYHA klasifikaciji, sa ejekcionom frakcijom leve komore (LVEF) $\leq 40\%$ i unutrašnjim dijastolnim promerom leve komore (LVIDD) $>2,9 \text{ cm/m}^2$. Osnovna terapija je uključivala ACE inhibitore (93%), diuretike (86%), digoksin (67%) i beta blokatore (36%). Srednje vreme trajanja praćenja bilo je skoro dve godine. Srednja dnevna doza leka Myoval u Val-HeFT bila je 254 mg. Studija je imala 2 primarna ishoda: mortalitet iz bilo kog uzroka (vreme do smrti pacijenta) i kombinovani mortalitet i morbiditet usled srčane insuficijencije (vreme do prve morbidne pojave) definisano kao smrt, iznenadna smrt sa reanimacijom, hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili davanje intravenskih inotropnih ili vazodilatatornih lekova tokom četiri ili više časova 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 bolesnika 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 mortalitet zbog bilo kog uzroka je značajno smanjen sa valsartanom u poređenju sa placeboom za 33% (95%CI: 6% do 58%) (17,3%valsartan prema 27,1% placebo) dok je rizik od kombinovanog mortaliteta i morbiditeta značajno smanjen za 44% (24,9% valsartan prema 42,5% placebo). Kod pacijenata koji su primali ACE inhibitor bez beta-blokatora, mortalitet zbog bilo kog uzroka je bio sličan ($p=NS$) u valsartan (21,8%) i placebo (22,5%) grupi. Kombinovani mortalitet i morbiditet je bio značajno smanjen za 18,3% (95%CI: 8% do 28%) sa valsartanom u poređenju sa placeboom (31,0% prema 36,3%).

U «Val-HeFT» studiji, pacijenti lečeni valsartanom pokazali su značajno poboljšanje NYHA klase, i znakova i simptoma srčane insuficijencije, uključujući dispneju, zamor, edem i krepitacije, u poređenju sa placeboom. Pacijenti na valsartanu imali su bolji kvalitet života što je prikazano promenom skora u Minnesota skali kvaliteta života pacijenata sa srčanom insuficijencijom (Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) početnih i krajnjih vrednosti u poređenju sa placeboom. Ejekciona frakcija kod bolesnika lečenih valsartanom značajno je povećana, a LVIDD značajno smanjen u poređenju početnih i krajnjih vrednosti sa placeboom.

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sastava (RAAS)

Dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivale su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolesti u anamnezi, ili sa dijabetesom tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan uticaj na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne povrede bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se iz tog razloga ne smeju istovremeno primjenivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i hroničnom bolesti bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prekinuto pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenih dejstava. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su oboje

brojčano bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivno dejstvo valsartana istraživano je u četiri randomizovana, dvostruko slepa klinička istraživanja sa 561 pacijentom 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 potencijalno doprinosila hipertenziji kod dece uključene u ove studije.

Klinička iskustva kod dece starosti 6 ili više godina

U kliničkim istraživanjima u koje je bilo uključeno 261 hipertenzivni pedijatrijski pacijent uzrasta od 6 do 16 godina, pacijenti čija je telesna masa <35 kg primali su tablete 10, 40 ili 80 mg valsartana dnevno (mala, srednja i velika doza) a pacijenti čija je telesna masa \geq 35 kg primali su tablete od 20, 80 i 160 mg valsartana dnevno (mala, srednja i velika doza). Na kraju 2. nedelje, valsartan je smanjio i sistolni i dijastolni krvni pritisak u zavisnosti od primljene doze.

Sveukupno, tri doze valsartana (mala, srednja i velika) značajno su smanjila sistolni krvni pritisak za 8, 10, 12 mm Hg u odnosu na početnu vrednost, tim redosledom. Pacijenti su ponovo randomizovani principom slučajnog uzorka ili da nastave da dobijaju istu dozu valsartana ili su bili prebačeni na placebo. Kod pacijenata koji su nastavili da primaju srednje i visoke doze valsartana, minimalni sistolni krvni pritisak bio je od 4 do 7 mm Hg niži nego kod pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata koji su dobijali male doze valsartana, minimalni sistolni krvni pritisak bio je sličan kao kod pacijenata koji su dobijali placebo. Sveukupno, antihipertenzivno dejstvo valsartana zavisno od doze bilo je dosledno u svim demografskim podgrupama.

U drugom kliničkom istraživanju u kojem je učestvovalo 300 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 18 godina, odgovarajući pacijenti su randomizovani da primaju ili valsartan ili enalapril tokom 12 nedelja. Deca telesne mase između \geq 18 kg i <35 kg primala su 80 mg valsartana ili 10 mg enalapрила; deca između \geq 35 kg i <80 kg telesne mase primala su 160 mg valsartana ili 20 mg enalapрила; deca preko \geq 80 kg primala su 320 mg valsartana ili 40 mg enalapрила. Smanjenje sistolnog krvnog pritiska bilo je slično kod pacijenata koji su dobijali valsartan (15 mmHg) i enalapril (14 mm Hg) (p-vrednost neinferiornosti <0,0001). Zabeleženi su i konzistentni rezultati za dijastolni krvni pritisak sa smanjenjem od 9,1 mmHg sa valsartanom i 8,5 mmHg sa enalaprilom.

Klinička iskustva kod dece starosti ispod 6 godina

Sprovedena su dva klinička istraživanja sa pacijentima starosti 1 i 6 godina sa 90 i 75 pacijenata, tim redosledom. Deca mlađa od 1 godine nisu bila uključena u ova istraživanja. U prvom istraživanju efikasnost valsartana bila je potvrđena u poređenju sa placebo, ali se nije pokazao odgovor koji je zavisn od doze. U drugom istraživanju, veće doze valsartana bile su povezane sa većim smanjenjem TA, ali odgovor zavisn od doze nije dostigao statistički značaj i terapijska razlika u poređenju sa placebo nije bila značajna.

Zbog ovih nedoslednosti u rezultatima, valsartan se ne preporučuje za ovu starosnu grupu (videti odeljak 4.8).

Evropska agencija za lekove ukinula je obavezu podnošenja rezultata istraživanja sa valsartanom kod svih ispitanika pedijatrijske populacije za srčanu insuficijenciju i srčanu insuficijencu nakon nedavnog infarkta miokarda. Za više informacija o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji videti odeljak 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Nakon oralne primene valsartana, maksimalna koncentracija valsartana u plazmi se postiže za 2-4 sata sa tabletama, odnosno 1-2 sata sa rastvorom. Srednja apsolutna bioraspodivnost je 23% za tablete, odnosno 39% za rastvor. Uzimanje sa hranom smanjuje izloženost (mereno pomoću PIK-a) valsartana za oko 40% i maksimalnu koncentraciju valsartana u plazmi za oko 50%, mada su oko 8 sati nakon primene koncentracije valsartana u plazmi slične u grupi koja je uzimala hranu i grupi koja je bila natašte. Međutim, ovo smanjenje

PIK-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog efekta, stoga se valsartan može davati sa hranom ili bez nje.

Distribucija:

U stabilnom stanju volumen distribucije valsartana nakon intravenske primene je oko 17 litara, što pokazuje da se valsartan ne distribuira ekstenzivno u tkiva. Valsartan se u velikoj meri vezuje za proteine iz seruma (94–97%), uglavnom za albumin.

Biotransformacija:

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

Ekskrecija:

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku razlaganja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno eliminiše putem bilijarne ekskrecije u fecesu (oko 83% doze) i renalno u urinu (oko 13% doze), uglavnom u neizmenjenom obliku. Nakon 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 sati.

Valsacor 80 mg i 160 mg film tablete

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:

Prosečno vreme do maksimalne koncentracije i poluvreme eliminacije valsartana kod pacijenata sa insuficijencijom srca slična su onima koja su zabeležena kod zdravih dobrovoljaca. Vrednosti PIK i C_{max} valsartana povećavaju se linearno i 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. Pravidni klirens valsartana nakon oralne primene je približno 4,5 L/h. Uzrast ne utiče na pravidni klirens kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Posebne populacije

Starije osobe

Nešto viša sistemska izloženost valsartanu bila je primećena kod nekih starijih ispitanika nego kod mlađih ispitanika; međutim, nije se pokazalo da ovo ima bilo kakav klinički značaj.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kao što je i očekivano za jedinjenje za koje renalni klirens predstavlja samo 30% od ukupnog klirensa u plazmi, nije primećena uzajamna veza između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >10 mL/min). Trenutno nema iskustava o bezbednoj primeni kod pacijenata sa klirensom kreatinina <10 mL/min i kod pacijenata koji idu na dijalizu, zbog toga bi valsartan trebalo oprezno koristiti kod ovih pacijenata (videti odeljake 4.2 i 4.4).

Valsartan se u velikoj meri vezuje za proteine plazme i malo je verovatno da se može ukloniti dijalizom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Približno 70% resorbovane doze se eliminiše putem žuči, uglavnom u neizmenjenom obliku.

Valsartan ne podleže bilo kakvoj biotransformaciji koja bi bila vredna pažnje. Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bilo je primećeno udvostručavanje izloženosti (PIK) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Međutim, nije bila primećena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stepena disfunkcije jetre. Valsartan nije istraživan kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljake 4.2, 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

U istraživanju 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 (litar/h/kg) valsartana bio je uporediv duž uzrastnog opsega od 1 do 16 godina i bio je sličan onom koji se javio kod odraslih koji su dobijali istu formulaciju.

Oštećenje bubrežne funkcije

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min i pedijatrijskih pacijenata na dijalizi, nije istraživana, stoga se valsartan ne preporučuje kod ovih pacijenata. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina >30 mL/min. Treba pažljivo pratiti renalnu funkciju i koncentraciju kalijum u serumu (videti odeljake 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude zasnovane na konvencionalnim farmakološkim studijama bezbednosti, toksičnost ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenosti.

Kod pacova, primena toksične doze za majku (600 mg/kg/dnevno) tokom poslednjih dana gestacije i tokom laktacije dovelo je do smanjenog procenta preživljavanja, manjeg dobijanja na telesnoj masi i usporenog razvoja (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) kod potomstva (vidi odeljak 4.6). Te doze kod pacova (600 mg/kg/dnevno) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovu mg/m² (u proračunu je pretpostavljena oralna doza od 320 mg/dnevno i pacijent od 60 kg).

U pretkliničkim studijama bezbednosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) su izazvale kod pacova smanjenje parametara koji se odnose na crvene krvne ćelije (eritrociti, hemoglobin, hematokrit) i dokazane promene u bubrežnoj hemodinamici (blago povećana urea u plazmi, i bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija kod mužjaka). Ove doze kod pacova (200 do 600 mg/kg/dnevno) su približno 6 i 18 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovu mg/m² (u proračunu je pretpostavljena oralna doza od 320 mg/dnevno i pacijent od 60 kg).

Kod marmozet majmuna pri sličnim dozama, promene su bile slične ali teže, naročito kod bubrega gde su promene dovele do nefropatije sa povišenjem vrednosti uree i kreatinina.

Hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija je takođe primećena kod obe vrste. Sve promene su smatrane da su izazvane farmakološkim delovanjem valsartana koji izaziva produženu hipotenziju, naročito kod marmozet majmuna. Za terapijske doze valsartana kod ljudi, hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija izgleda da nema nikakvu relevantnost.

Pedijatrijska populacija

Svakodnevna oralna primena valsartana kod novorođenih/mladih pacova (od 7. do 70. dana nakon rođenja) u dozi od 1 mg/kg/dan (oko 10-35% maksimalne preporučene pedijatrijske doze od 4 mg/kg/dan na osnovu sistemske izloženosti) dovodi do trajnog, ireverzibilnog oštećenja bubrega. Ovi gore navedeni efekti predstavljaju očekivano prenatraglašeno farmakološko dejstvo inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatora receptora angiotenzina II tipa 1; takvi efekti se beleže kod pacova koji su lečeni tokom prvih 13 dana života.

Ovaj period se podudara sa 36 nedelja gestacije kod ljudi, a može se povremeno produžiti i do 44 nedelja nakon začeća kod ljudi. U istraživanju sa mladim pacovima valsartan je davan i do 70. dana, i efekti na razvoj bubrega (4-6 nedelja nakon rođenja) ne mogu se isključiti. Funkcionalni razvoj bubrega se odigrava tokom prve godine života kod ljudi. Shodno tome, klinički značaj kod dece uzrasta <1 godine ne može se isključiti, dok pretklinički podaci ne ukazuju na to da postoji zabrinutost po bezbednost kod dece starije od 1 godine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

Jezgro tablete Valsacor, 80 mg i Valsacor, 160 mg:

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Povidon

Kroskarmeloza-natrijum

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat (E572)

Obloga (film) tablete Valsacor, 80 mg:

Hipromeloza

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 4000

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Obloga (film) tablete Valsacor, 160 mg:

Hipromeloza

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 4000

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVdC-Alu) u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera od 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-03604-17-001 Valsacor, 80 mg, film tableta

515-01-03605-17-001 Valsacor, 160 mg, film tableta

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

Datum prve dozvole: 25.02.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2018.