

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Yanida[®], 80 mg, film tableta

Yanida[®], 160 mg, film tableta

INN: valsartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yanida, 80 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 80 mg valsartana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 37,74 mg laktoze, monohidrat.

Yanida, 160 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 75,48 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Yanida, 80 mg, film tableta

Film tableta.

Ružičaste, bikonveksne, okrugle film tablete sa podeonom linijom sa obe strane.

Film tableta se može podeliti na jednake doze.

Yanida, 160 mg, film tableta

Film tableta.

Žute, izdužene bikonveksne film tablete sa podeonom linijom sa obe strane.

Film tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Terapija hipertenzije kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina.

Nedavni infarkt miokarda

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

Srčana insuficijencija

Terapija simptomatske srčane insuficijencije kod odraslih pacijenata kada se inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) ne mogu primeniti ili ukoliko podnošljivost beta-blokatora nije odgovarajuća kao dodatna terapija ACE inhibitorima, kada se ne mogu koristiti antagonisti mineralokortikoidnog receptora (videti odeljke 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

Napomena: Lek Yanida, jačine 80 mg i 160 mg, nije pogodan za uvođenje u terapiju valsartana kod klinički stabilnih odraslih pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom sistolnom disfunkcijom leve komore nakon nedavnog infarkta miokarda (od 12 sati do 10 dana), usled nemogućnosti postizanja doze valsartana kojom se započinje terapija u pomenutoj indikaciji (videti odeljak 4.2).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Hipertenzija

Preporučena početna doza je 80 mg valsartana jednom dnevno. Antihipertenzivno dejstvo se postiže u roku od 2 nedelje od početka terapije, dok se maksimalno dejstvo postiže za 4 nedelje. Kod pacijenata kod kojih povišeni krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan, doza se može povećati do 160 mg i do maksimalnih 320 mg.

Valsartan se može primenjivati u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Primena sa diureticima, kao što je hidrohlorotiazid, dovodi do još značajnijeg sniženja krvnog pritiska.

Za doziranje kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina, videti u nastavku podnaslov „Pedijatrijska populacija“.

Nedavni infarkt miokarda

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

Ciljna maksimalna doza je 160 mg dva puta dnevno. Generalno, preporuka je da se dve nedelje nakon započinjanja terapije dostigne doza od 80 mg dva puta dnevno i maksimalna preporučena doza od 160 mg dva puta dnevno u roku od tri meseca, u zavisnosti od podnošljivosti leka od strane pacijenta. Ukoliko se jave simptomatska hipotenzija ili poremećaj funkcije bubrega, razmotriti smanjenje doze.

Valsartan se može primenjivati kod pacijenata koji dobijaju druge uobičajene lekove nakon infarkta miokarda, kao što su trombolitici, acetilsalicilna kiselina, beta blokatori, statini i diuretici. Kombinacija sa ACE inhibitorima se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Potrebno je da procena stanja pacijenata koji su imali infarkt miokarda uvek uključuje i procenu stanja funkcije bubrega.

Srčana insuficijencija

Preporučena početna doza valsartana je 40 mg dva puta dnevno. Titriranje doze do 80 mg dva puta dnevno i onda do 160 mg dva puta dnevno potrebno je sprovoditi u intervalima od najmanje dve nedelje, do najveće doze koju pacijent podnosi. Treba razmotriti mogućnost redukovanja doze istovremeno primenjivanih diuretika. Maksimalna dnevna doza koja je primenjivana u kliničkim studijama je 320 mg u podeljenim dozama.

Valsartan se može primenjivati zajedno sa drugim lekovima koji se koriste u terapiji srčane insuficijencije. Ipak, trostruka kombinacija ACE inhibitora, valsartana i beta blokatora ili diuretika koji štedi kalijum se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Potrebno je da procena stanja pacijenata koji su imali infarkt miokarda uvek uključuje i procenu stanja funkcije bubrega.

Dodatne informacije o doziranju kod posebnih populacija pacijenata

Stariji pacijenti

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina >10 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Valsartan je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kod pacijenata saolestazom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bezolestaze doza valsartana ne sme biti veća od 80 mg.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti uzrasta 6-18 godina

Ukoliko je pacijent sposoban da proguta tabletu (odnosno polovinu tablete), početna doza je 40 mg jednom dnevno kod dece koja imaju manje od 35 kg i 80 mg jednom dnevno za decu telesne mase 35 kg ili više. Dozu je potrebno korigovati u zavisnosti od terapijskog odgovora i podnošljivosti. Maksimalne doze korišćene u kliničkim studijama su navedene u sledećoj tabeli. Primena doza većih od navedenih nije ispitivana, pa se iz tog razloga ne preporučuje.

Telesna masa (tm) pacijenta	Maksimalna doza korišćena u kliničkim studijama
$18\text{ kg} \leq tm < 35\text{ kg}$	80 mg
$35\text{ kg} \leq tm < 80\text{ kg}$	160 mg
$80\text{ kg} \leq tm < 160\text{ kg}$	320 mg

Deca mlađa od 6 godina

Dostupni podaci o primeni valsartana kod dece uzrasta od 1 do < 6 godina opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2. Za primenu valsartana u pedijatrijskoj populaciji uzrasta od 1 do < 6 godina preporučuju se korišćenje farmaceutskih oblika prikladnih za ovaj uzrast, pomoću kojih se mogu postići doze potrebne za primenu u pomenutoj populaciji.

Efikasnost i bezbednost primene valsartana kod dece mlađe od 1 godine nisu utvrđene.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 do 18 godina sa oštećenom funkcijom bubrega

Primena valsartana kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina < 30 mL/min i pedijatrijskih pacijenata koji su na dijalizi nije ispitivana, pa se iz tog razloga ne preporučuje njegova primena kod ove grupe pacijenata. Ne zahteva se prilagođavanje doze ukoliko je klirens kreatinina > 30 mL/min, a potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu i funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 do 18 godina sa oštećenom funkcijom jetre

Kao i kod odraslih, primena valsartana je kontraindikovana kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom i kod pacijenata saolestazom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Postoji ograničeno kliničko iskustvo primene valsartana kod pedijatrijskih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre i kod ovih pacijenata doza valsartana ne sme da prelazi 80 mg.

Srčana insuficijencija i nedavni infarkt miokarda kod pedijatrijskih pacijenata

Valsartan se ne preporučuje u terapiji srčane insuficijencije ili nedavnog infarkta miokarda kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema podataka o bezbednosti i efikasnosti u ovoj populaciji.

Način primene

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

Napomena: Doza valsartana od 40 mg može se postići deljenjem po podeonoj liniji leka Yanida, jačine 80 mg.

Dozu valsartana od 20 mg nije moguće postići pomoću leka Yanida, jačine 80 mg i 160 mg. Ukoliko je potrebno primeniti pomenutu dozu, treba proveriti dostupnost drugih lekova koji su pogodni za postizanje doze valsartana od 20 mg.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hiperkalemija

Istovremena primena 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. heparin) se ne preporučuje. Po potrebi treba sprovoditi praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Poremećaj funkcije bubrega

Trenutno nema iskustava o bezbednosti upotrebe kod pacijenata sa klirensom kreatinina $< 10 \text{ mL/min}$ 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 $> 10 \text{ mL/min}$ (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Yanida treba oprezno propisivati kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bezolestaze (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa smanjenom koncentracijom natrijuma i/ili smanjenim volumenom krvi

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

Stenoza bubrežne arterije

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

Kratkotrajna primena leka Yanida kod 12 pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom nastalom kao posledica unilateralne stenoze bubrežne arterije nije dovela do značajnih promena u renalnoj hemodinamici, koncentraciji kreatinina u serumu ili uree u krvi (engl. *Blood Urea Nitrogen*, 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 iskustva o bezbednoj primeni leka Yanida kod pacijenata koji su nedavno imali transplantaciju bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

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

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i pri primeni drugih vazodilatatora, potreban je oprez kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom (HOCM).

Trudnoća

Terapiju antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) ne treba započinjati tokom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću ili misle da bi mogle biti trudne treba prevesti na alternativne antihipertenzivne lekove koji imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah obustaviti i, ukoliko je moguće, započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3. i 4.6.).

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 odeljke 4.2 i 5.1). Zbog toga se ne preporučuje ova kombinacija.

Poseban oprez je potreban prilikom započinjanja terapije kod pacijenata nakon infarkta miokarda. Procena pacijenata nakon infarkta miokarda mora uvek da uključuje i procenu funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Primena leka Yanida 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 reakcija, posebno hipotenzije, hiperkalemije ili oštećenja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) se može povećati kada se lek Yanida koristi u kombinaciji sa ACE inhibitorima. 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 se zbog toga ne preporučuje. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonista mineralokortikoidnih receptora i valsartana takođe se ne preporučuje. Ukoliko se primenjuju kombinacije ovih lekova, neophodan je poseban oprez i nadzor lekara specijaliste, uz monitoring funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska.

Terapiju treba oprezno sprovoditi kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom, posebno prilikom započinjanja terapije. Procena pacijenata sa srčanom insuficijencijom mora uvek da uključuje i procenu funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Primena leka Yanida 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 funkcija bubrega može zavisiti 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 smrtnim slučajem. Kako je valsartan antagonista receptora angiotenzina II postoji mogućnost da usled njegove primene dođe do oštećenja funkcije bubrega.

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

Angioedem u anamnezi

Kod pacijenata koji su bili na terapiji valsartanom zabeležena je pojava angioedema, uključujući otok 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 povezan sa primenom drugih lekova uključujući i ACE inhibitore. Primenu valsartana treba odmah obustaviti kod pacijenata kod kojih se javio angioedem i ne sme se ponovo uvoditi u terapiju isti lek (videti odeljak 4.8).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a u kombinaciji sa primenom ACE-inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ukoliko se smatra da je dvostruka blokada apsolutno neophodna, mora se sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste, uz pažljivo kontrolisanje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i antagonista receptora angiotenzina II se ne smeju upotrebljavati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Pedijatrijska populacija

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potvrđena bezbedna upotreba valsartana kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min i onih pacijenata koji su na dijalizi, pa se iz tog razloga ne preporučuje njegova upotreba kod ovih pacijenata. Nije neophodno 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 funkcije bubrega. Ovo je naročito značajno u prisustvu drugih stanja koja mogu dovesti do oštećenja funkcije bubrega (povišena telesna temperatura (groznica), dehidracija).

Oštećenje funkcije jetre

Kao i kod odraslih, lek Yanida je kontraindikovano kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom i kod pacijenata saolestazom (videti odeljke 4.3 i 5.2). Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre postoji samo ograničeno kliničko iskustvo sa valsartanom i njegova doza ne sme biti veća od 80 mg kod ovih pacijenata.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Yanida 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 antagonistima receptora angiotenzina II, ACE inhibitorima ili aliskirenom

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

Ne preporučuje se istovremena primena

Litijum

Tokom istovremene upotrebe ACE inhibitora ili antagoniste receptora angiotenzina II, uključujući i valsartan, zabeleženo je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnost. Ukoliko je istovremena upotreba ipak neophodna, potrebno je 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 kalijuma, zamene za so koje sadrže kalijum ili drugi lekovi koji mogu povećati koncentraciju kalijuma

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

Preporučuje se oprez kod istovremene primene

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

Prilikom istovremene upotrebe lekova iz grupe NSAIL i antagonista receptora angiotenzina II može doći do slabljenja njihovog antihipertenzivnog dejstva. U daljem toku, istovremena primena ovih lekova može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja funkcije bubrega i povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega na početku terapije, kao i odgovarajuća hidratacija pacijenta.

Transporteri

Podaci iz *in vitro* studija ukazuju da je valsartan supstrat hepatičkih transportera preuzimanja OATP1B1/OATP1B3 i efluksnog-transportera MRP2. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Istovremena primena sa inhibitorima „uptake“ transportera preuzimanja (npr. rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potreban je oprez prilikom započinjanja ili prekida istovremene terapije ovim lekovima.

Ostali lekovi

U studijama interakcija nisu primećene klinički značajne interakcije između valsartana i sledećih lekova: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlortiazid, amlodipin, glibenklamid.

Pedijatrijska populacija

Kod dece i adolescenata sa hipertenzijom, gde je u osnovi često prisutno oštećenje funkcije bubrega, oprez je neophodan prilikom istovremene primene valsartana sa drugim lekovima koji dovode do inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu. Kod ovih pacijenata potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu i funkcije bubrega.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena antagonista angiotenzina II receptora (engl. *angiotensin II receptor antagonists*, AIIRA) se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena AIIRA je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili odlučujući; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. S obzirom na to da ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku sa antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRAs), može postojati sličan rizik sa ovom grupom lekova. Ukoliko nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II 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 antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju. Poznato je da izloženost terapiji antagonistima receptora angiotenzina II tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko je došlo do izloženosti od drugog trimestra trudnoće nadalje, savetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i okoštavanja lobanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale lekove iz grupe antagonista angiotenzina II receptora treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Nema dostupnih podataka o upotrebi valsartana tokom dojenja, pa se on ne preporučuje, već se prednost daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, posebno tokom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene dece.

Plodnost

Valsartan nije pokazao neželjena dejstva na reproduktivna svojstva ženki i mužjaka pacova pri oralnim dozama do 200 mg/kg/dan. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene doze kod ljudi računato u mg/m² (maksimalna oralna doza od 320 mg/kg, kod pacijenta telesne mase od 60 kg).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

U kontrolisanim kliničkim studijama kod odraslih pacijenata sa hipertenzijom, ukupna incidenca neželjenih dejstava bila je uporediva sa placeboom i usaglašena sa farmakološkim osobinama valsartana. Incidenca neželjenih dejstava nije bila dozno zavisna, nije zavisila od dužine trajanja 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 ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); 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

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

Nepoznato	povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre, uključujući i povećanje vrednosti koncentracije bilirubina u serumu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	angioedem, bulozni dermatitis, osip, pruritus
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	mijalgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	insuficijencija i oštećenje funkcije bubrega, povećanje koncentracije kreatinina u serumu
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	umor

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni efekat valsartana je ispitivan u dve randomizovane, dvostruko slepe kliničke studije (svaka je imala period ekstenzije studije) i u jednoj otvorenoj studiji. Ove studije su uključile 711 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do manje od 18 godina, sa ili bez hroničnog oboljenja bubrega, od kojih je 560 pacijenata uzimalo valsartan. Sa izuzetkom izolovanih gastrointestinalnih poremećaja (kao što su abdominalni bol, mučnina, povraćanje) i vrtoglavice, nije bilo značajnih razlika u vrsti, učestalosti i težini neželjenih reakcije koje su se javljale kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 18 godina u odnosu na one prijavljene kod odraslih.

Prilikom upotrebe valsartana u trajanju od jedne godine nije primećen bilo kakav klinički značajan negativan uticaj na razvoj i neurokognitivne sposobnosti pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 16 godina.

Sprovedena je zbirna analiza kod 560 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom (uzrasta 6-17 godina) koji su bili na terapiji valsartanom (483 pacijenta) ili na kombinovanoj antihipertenzivnoj terapiji, uključujući valsartan (77 pacijenata). Od 560 pacijenata, 85 (15,2%) je imalo hronično oboljenje bubrega (GFR <90 mL/min/1,73m²). Ukupno, 45 pacijenata (8,0%) prekinulo je učešće u studiji zbog neželjenih događaja. Kod 111 pacijenata (19,8%) je došlo do pojave neke neželjene reakcije, a najčešće su bile glavobolja (5,4%), vrtoglavica (2,3%) i hiperkalemija (2,3%). Kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega, najčešće neželjene reakcije su bile hiperkalemija (12,9%), glavobolja (7,1%), povećana koncentracija kreatinina u krvi (5,9%) i hipotenzija (4,7%). Kod pacijenata bez hroničnog oboljenja bubrega najčešće neželjene reakcije su bile glavobolja (5,1%) i vrtoglavica (2,7%). Neželjene reakcije su bile češće kod pacijenata koji su uz valsartan uzimali još neki antihipertenzivni lek.

Antihipertenzivno dejstvo valsartana kod dece uzrasta od 1 do manje od 6 godina procenjeno je u tri randomizovana, dvostruko slepa klinička ispitivanja (nakon svakog je usledio produžetak ispitivanja). U prvom ispitivanju na 90-oro dece uzrasta od 1 do manje od 6 godina, bila su zabeležena dva smrtna slučaja i izolovani slučajevi izraženo povećanih vrednosti transaminaza jetre. Ti slučajevi su se dogodili u populaciji koja je imala značajne komorbiditete. Uzročna veza s valsartanom nije utvrđena. U dva sledeća ispitivanja u kojima je bilo randomizovano 202 deteta uzrasta od 1 do manje od 6 godina, nije došlo do značajnih povećanja vrednosti transaminaza jetre ili smrtnih slučajeva uz lečenje valsartanom.

U objedinjenoj analizi dva ispitivanja sprovedena na 202 hipertenzivna pacijenta (uzrasta od 1 do manje od 6 godina), svi pacijenti su primali monoterapiju valsartanom u dvostruko slepom periodu (isključujući period ukidanja placeba). Od toga, 186 pacijenata je nastavilo terapiju u produženom ili otvorenom ispitivanju. Od 202 pacijenta, 33 pacijenta (16,3%) je imalo hroničnu insuficijenciju bubrega (početni eGFR <90 mL/min). U dvostruko slepom periodu, dva pacijenta (1%) su prekinula terapiju zbog neželjenog događaja, a u otvorenom ili produženom periodu četiri pacijenta (2,1%) su prekinula terapiju zbog neželjenog događaja. U dvostruko slepom periodu, 13 pacijenata (7,0%) imalo je najmanje jednu neželjenu reakciju. Najčešći neželjeni događaji su bili povraćanje n=3 (1,6%) i dijareja n=2 (1,1%). Zabeležena je jedna neželjena reakcija (dijareja) u grupi sa hroničnom insuficijencijom bubrega. U otvorenom periodu, 5,4% pacijenata (10/186) imalo je najmanje jednu neželjenu reakciju.

Najčešći neželjeni događaj je bio smanjen apetit koji su prijavila dva pacijenta (1,1%). I u dvostruko slepom i u otvorenim periodima, hiperkalemija je prijavljena kod jednog pacijenta u svakom periodu. Nije bilo slučajeva hipotenzije ili vrtoglavice u dvostruko slepim ili otvorenim periodima ispitivanja.

Hiperkalemija je češće zabeležena kod dece i adolescenata uzrasta od 1 do manje od 18 godina koji su u osnovi imali hroničnu bolest bubrega. Rizik od hiperkalemije može biti veći kod dece uzrasta od 1 do 5 godina, u poređenju sa decom uzrasta od 6 do manje od 18 godina.

Bezbednosni profil zabeležen u kontrolisanim kliničkim studijama kod odraslih pacijenata posle preležanog infarkta miokarda i/ili sa srčanom insuficijencijom su se razlikovala u odnosu na one viđene kod pacijenata sa hipertenzijom. 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:

Posle infarkta miokarda i/ili srčane insuficijencije (ispitivano samo kod odraslih pacijenata)

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznato	trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato	preosetljivost, uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	hiperkalemija
Nepoznato	povećana koncentracija kalijuma u serumu, hiponatremija
Poremećaji nervnog sistema	
Često	vrtoglavica, posturalna vrtoglavica
Povremeno	sinkopa, glavobolja
Poremećaj uha i labirinta	
Povremeno	vertigo
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	
Često	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Nepoznato	vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremeno	nauzeja, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	povećane vrednosti funkcionalnih testova 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 i insuficijencija bubrega
Povremeno	akutna bubrežna insuficijencija, povećanje koncentracije kreatinina u serumu
Nepoznato	povećanje vrednosti azota iz uree u krvi (BUN)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	astenija, umor

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 Yanida može da izazove izraženu hipotenziju, koja može dovesti do smanjenog nivoa svesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka.

Terapija

Terapijske mere zavise od vremena unosa leka, kao i tipa i ozbiljnosti simptoma. Prioritet je stabilizacija cirkulatornog sistema.

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

Valsartan se praktično ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, antagonisti receptora angiotenzin II, monokomponentni

ATC kod: C09CA03

Valsartan je oralno aktivan i specifičan antagonista receptora angiotenzina II (Ang II). On se selektivno vezuje za AT₁ podtip receptora, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povećana koncentracija angiotenzina II u plazmi nakon blokade AT₁ receptora valsartanom može da stimuliše neblokirane AT₂ receptore, za koje se smatra da deluju kao protiv teža dejstvu AT₁ receptora. Valsartan ne ispoljava parcijalno agonističko dejstvo na receptor AT₁ i ima znatno veći afinitet (oko 20000 puta) za receptor AT₁, nego za receptor AT₂. Nije poznato da valsartan vezuje ili blokira receptore drugih hormona ili kanale jona za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE (još poznat i kao kininaza II), koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. S obzirom da nemaju dejstvo na ACE i ne potenciraju ni bradikinin ni supstancu P, malo je verovatno da antagonisti angiotenzina II mogu biti povezani sa izazivanjem kašlja. U kliničkim ispitivanjima u kojima je valsartan poređen sa ACE inhibitorima, incidenca suvog kašlja je bila značajno manja ($p < 0,05$) kod pacijenata koji su kao terapiju dobijali valsartan u odnosu na one na terapiji ACE inhibitorima (2,6% prema 7,9%). U kliničkom ispitivanju na pacijentima sa anamnezom suvog kašlja tokom terapije ACE inhibitorima, kod 19,5% ispitanika na terapiji valsartanom i 19,0% ispitanika na terapiji tiazidnim diuretikom javio se suvi kašalj u poređenju sa 68,5% ispitanika koji su kao terapiju dobijali ACE inhibitor ($p < 0,05$).

Hipertenzija

Primena valsartana kod pacijenta sa hipertenzijom dovela je do smanjenja krvnog pritiska bez uticaja na srčanu frekvenciju.

Kod većine pacijenata, početak antihipertenzivnog efekta se javlja dva sata nakon primene pojedinačne oralne doze, dok se maksimalni antihipertenzivni efekat postiže u roku od 4-6 sati. Antihipertenzivno dejstvo je prisutno tokom 24 sata nakon primene doze. Nakon ponovljenog doziranja, antihipertenzivno dejstvo je u znatnoj meri prisutno u roku od 2 nedelje, dok se maksimalno dejstvo dostiže za 4 nedelje

i održava se tokom dugotrajne terapije. U kombinaciji sa hidrohlortiazidom 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, valsartan je pokazao redukciju u urinarnoj ekskreciji albumina. U studiji koja je istraživala smanjenje mikroalbuminurije sa valsartanom (engl. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, MARVAL) procenjena je redukcija urinarne ekskrecije albumina (engl. *urinary albumin excretion*, UAE) uzrokovana valsartanom (80-160 mg/dan) u poređenju sa amlodipinom (5-10 mg/dan) 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 povišenim krvnim pritiskom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi <120 mikromol/L). U 24. nedelji UAE je bila redukovana ($p < 0,001$) 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 sličnom stepenu antihipertenzivnog dejstva u obe grupe.

U istraživanju smanjenja proteinurije (engl. *Diovan Reduction of Proteinuria*, DROP) ispitivana je efikasnost valsartana u redukciji UAE kod 391 hipertenzivnog pacijenta (TA=150/88 mmHg) sa dijabetesom tip 2, albuminurijom (prosečno 102 mikrograma/min; 20-700 mikrograma/min) i očuvanom funkcijom bubrega (prosečna vrednost kreatinina u serumu 80 mikromol/L). Pacijenti su randomizovani u jednu od tri dozne grupe valsartana (160 mg, 320 mg i 640 mg/dan) i lečeni 30 nedelja. Cilj studije je bio da se utvrdi optimalna doza valsartana za redukciju urinarne ekskrecije albumina kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tip 2. U 30. nedelji, UAE je bila značajno smanjena u odnosu na početne vrednosti i to za 36% kod primene valsartana u dozi od 160 mg (95% CI: 22 do 47%) i za 44% kod primene valsartana od 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da valsartan u dozi od 160-320 mg klinički značajno redukuje urinarnu ekskreciju albumina kod hipertenzivnih pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2.

Nedavni infarkt miokarda

Ispitivanje valsartana kod akutnog infarkta miokarda (engl. *VALsartan In Acute myocardial infarcTion trial*, VALIANT) je bilo randomizovano, kontrolisano, multinacionalno, dvostruko slepo istraživanje sprovedeno na 14703 pacijenta sa akutnim infarktom miokarda i znacima, simptomima ili radiološkim dokazima o kongestivnoj srčanoj insuficijenciji 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 randomizovano raspoređeni u roku od 12 sati do 10 dana od nastanka simptoma infarkta miokarda, na valsartan, kaptopril ili kombinaciju valsartana i kaptoprila. Prosečno trajanje terapije bilo je dve godine. Primarni ishod je bilo vreme do mortaliteta od bilo kog uzroka.

Valsartan je bio podjednako efikasan kao i kaptopril u smanjivanju ukupnog mortaliteta (zbog bilo kog uzroka) posle infarkta miokarda. Stopa mortaliteta zbog bilo kog uzroka bila je slična u sve tri grupe i iznosio je kod valsartana 19,9%, kod kaptoprila 19,5%, dok je kod kombinacije valsartana i kaptoprila iznosio 19,3%. Kombinacija valsartana sa kaptoprilom nije pokazala dodatnu korist u odnosu na samostalnu primenu 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 produženju vremena do prve pojave nekog od sledećih događaja: hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, rekurentnog infarkta miokarda, reanimiranog zastoja srca i pojave moždanog udara bez smrtonosnog ishoda (sekundarni kombinovani ishodi).

Bezbednosni profil valsartana je bio u skladu sa kliničkom slikom pacijenata lečenih nakon infarkta miokarda. Posmatrajući funkciju bubrega, dvostruko povećanje vrednosti kreatinina u serumu je primećeno kod 4,2% pacijenta lečenih valsartanom, kod 4,8% pacijenata lečenih valsartanom i kaptoprilom i kod 3,4% pacijenata lečenih 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 kaptoprilom. Procena funkcije bubrega treba da bude uključena u procenu stanja pacijenata nakon infarkta miokarda.

Nije bilo razlike u ukupnom mortalitetu od svih uzroka, kardiovaskularnom mortalitetu ili morbiditetu, kada su beta blokatori primenjeni sa samo valsartanom, samo kaptoprilom ili kombinacijom

valsartan/kaptopril. Bez obzira na terapiju, mortalitet je bio manji u grupi pacijenata lečenih beta blokatorima, što pokazuje da je poznata korist od primene beta blokatora u ovoj grupi pacijenata zadržana i u ovom istraživanju.

Srčana insuficijencija

Val-HeFT je bilo randomizovano, kontrolisano, multinacionalno kliničko ispitivanje uticaja valsartana, u poređenju sa placebo, na morbiditet i mortalitet kod 5010 pacijenata koji su uzimali uobičajenu terapiju za srčanu insuficijenciju klase II (NYHA klase II (62%), III (36%) i IV (2%)) 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/m². Osnovna terapija je uključivala ACE inhibitore (93%), diuretike (86%), digoksin (67%) i beta blokatore (36%). Srednje vreme praćenja je bilo skoro dve godine. Srednja dnevna doza valsartana u Val-HeFT-u je bila 254 mg. Studija je imala dva 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.

Ukupan mortalitet je bio sličan ($p=NS$) u grupi pacijenata na terapiji valsartanom (19,7%) kao i u grupi pacijenata na placebo (19,4%). Primarna korist bilo je smanjenje rizika za pojavu prve hospitalizacije zbog srčane insuficijencije za 27,5 % (95% CI: 17 do 37%) i to 13,9% naspram 18,5%. Smanjenje rizika u korist grupe na placebo (kombinovani mortalitet i morbiditet bio je 21,9% kod placeba, naspram 25,4% kod valsartana) je zabeleženo kod onih pacijenata koji su bili na trostrukoj terapiji ACE inhibitorima, beta blokatorima i valsartanom.

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 koji su bili na terapiji valsartanom 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%). Kombinovani mortalitet i morbiditet (kao posledica srčane insuficijencije) je bio značajno smanjen za 18,3% (95% CI: 8% do 28%) u grupi sa valsartanom u poređenju sa placebo (31,0% naspram 36,3%).

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

Ostalo: dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dve velike, randomizovane, 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 primenu kombinacije ACE inhibitora i antagonist receptora angiotenzina II.

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

Ove studije nisu pokazale značajne korisne efekte na bubrežne i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega 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 antagoniste receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je studija koja je bila dizajnirana tako da se ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih događaja. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brožčano učestaliji u grupi sa aliskirenom nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su bili učestalije zabeleženi u grupi sa aliskirenom u poređenju sa placebo grupom.

Pedijatrijska populacija

Hipertenzija

Antihipertenzivni efekat valsartana je ispitivan u 4 randomizovane, dvostruko slepe kliničke studije kod 561 pacijenta uzrasta od 6 do manje od 18 godina i 165 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 6 godina starosti. Poremećaji bubrega i urinarnih puteva kao i gojaznost su najčešća medicinska stanja koja su potencijalno doprinosila pojavi hipertenzije kod dece uključene u ove studije.

Klinička iskustva kod dece uzrasta od 6 ili više godina

Klinička studija je uključivala 261 hipertenzivnog pedijatrijskog pacijenta uzrasta od 6 do 16 godina. Pacijenti sa telesnom masom <35 kg su primali valsartan u dnevnim dozama od 10, 40 ili 80 mg (mala, srednja i velika doza), dok su pacijenti čija je telesna masa ≥35 kg primali tablete u dozi od 20, 80 ili 160 mg valsartana dnevno. Na kraju druge nedelje valsartan je smanjio visinu i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u zavisnosti od jačine primenjene doze.

Sveukupno, tri različite doze valsartana (mala, srednja, velika doza) su značajno smanjile početnu visinu sistolnog pritiska za 8, 10 i 12 mmHg u odnosu na početnu vrednost, tim redosledom. Nakon toga, pacijenti su ponovo randomizovani metodom slučajnog izbora u dve grupe, jednu koja je nastavila terapiju istom dozom valsartana i drugu koja je prebačena 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 koji su dobijali male doze valsartana, minimalni sistolni krvni pritisak je bio sličan onima koji su dobijali placebo. Sveukupno, antihipertenzivno dejstvo valsartana zavisno od doze bilo je dosledno u svim demografskim podgrupama.

Druga klinička studija koja je uključivala 300 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 meseci do manje od 18 godina, odgovarajući pacijenti su randomizovani da primaju ili valsartan ili enalapril tokom 12 nedelja. Dečice telesne mase ≥18 kg, a <35 kg su dobijala 80 mg valsartana ili 10 mg enalapрила; dečice telesne mase ≥35 kg, a <80 kg su dobijala 160 mg valsartana ili 20 mg enalapрила, dok su pacijenti sa telesnom masom od ≥80 kg dobijali 320 mg valsartana ili 40 mg enalapрила. Smanjenje sistolnog krvnog pritiska je bilo uporedivo kod pacijenata koji su dobijali valsartan (15 mmHg) i enalapril (14 mmHg) ($p < 0,0001$). Zabeleženi su i konzistentni rezultati za dijastolni krvni pritisak sa smanjenjem od 9,1 mmHg sa valsartanom i 8,5 mmHg sa enalaprilom.

U trećoj otvorenoj kliničkoj studiji kod 150 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina, sa hipertenzijom (sistolni krvni pritisak ≥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 ≥35 do 80 kg i ≥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 oboljenje bubrega, od kojih 29,3% (44 pacijenta) stadijum 2 (GFR 60-89 mL/min/1,73m²) ili stadijum 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73m²). 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 oboljenjem bubrega (početna vrednost od 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg kod pacijenata bez hroničnog oboljenja bubrega (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 oboljenjem bubrega (79,5%) u poređenju sa pacijentima bez hroničnog oboljenja bubrega (72,2%).

Klinička iskustva kod dece mlađe od 6 godina

Tri kliničke studije su sprovedene kod dece uzrasta od 1 do 5 godina. Deca mlađa od 1 godine nisu bila uključena u ova ispitivanja.

U prvoj studiji sa 90 pacijenata nije se pokazao odgovor koji je zavisao od doze, ali u drugoj studiji sa 75 pacijenata, veće doze valsartana su bile povezane sa većim smanjenjem krvnog pritiska.

Treća studija u trajanju od 6 nedelja, je bila randomizovana, dvostruko slepa studija za procenu odgovora zavisnog od doze valsartana kod 126-oro dece uzrasta od 1 do 5 godina sa hipertenzijom, sa ili bez hronične bolesti bubrega randomizovana na 0,25 mg/kg ili 4 mg/kg telesne mase. Na kraju ispitivanja, smanjenje srednjeg sistolnog pritiska (engl. *mean systolic blood pressure*, MSBP)/srednjeg dijastolnog pritiska (engl. *mean diastolic blood pressure*, MDBP) sa valsartanom 4,0 mg/kg u poređenju sa valsartanom od 0,25 mg/kg je bilo 8,5/6,8 mmHg odnosno 4,1/0,3 mmHg ($p=0,0157/p<0,0001$). Slično tome, podgrupa pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega je takođe pokazala smanjenje MSBP/MDBP sa valsartanom od 4,0 mg/kg u poređenju sa valsartanom od 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg u odnosu na 1,2/+1,3 mmHg).

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, valsartan dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi za 2-4 sata nakon uzimanja tablete ili 1-2 sata nakon primene rastvora. Srednja apsolutna bioraspoloživost je 23% za tablete i 39% za rastvor. Sistemska izloženost i maksimalna koncentracija valsartana u plazmi je oko 1,7 puta i 2,2 puta veća sa rastvorom u poređenju sa tabletama.

Uzimanje sa hranom smanjuje izloženost (merena površina ispod krive, vrednost PIK) valsartana za oko 40%, i vrednost maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) 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 (u stanju gladovanja). Međutim, ovo smanjenje vrednosti PIK-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog efekta, zbog toga se valsartan može davati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

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

Biotransformacija

Valsartan se ne metaboliše u značajnoj meri i samo oko 20% doze je otkriveno u obliku metabolita. Jedan hidroksi metabolit, koji je farmakološki neaktivan, je identifikovan u plazmi u malim koncentracijama (manje od 10% vrednosti PIK-a valsartana).

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku razlaganja ($t_{1/2\alpha} < 1$ sat i $t_{1/2\beta}$ približno oko 9 sati). Valsartan se primarno eliminiše putem bilijarne ekskrecije fecesom (83% doze) i renalno urinom (oko 13% doze), uglavnom u neizmenjenom obliku. Nakon intravenske primene, klirens valsartana iz plazme je približno 2 L/h dok je renalni klirens 0,62 L/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvreme eliminacije valsartana je 6 sati.

Pacijenti 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 ispitanika. Vrednosti PIK i C_{max}

valsartana se povećavaju linearno i gotovo su proporcionalne sa povećavanjem doze u okviru kliničkog raspona doziranja (40 mg do 160 mg dva puta dnevno). Srednji faktor akumulacije je oko 1,7. Prividni klirens valsartana nakon oralne primene iznosi približno 4,5 L/h. Uzrast ne utiče značajno na prividni klirens valsartana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nešto veća 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 se i očekuje kod lekova gde bubrežni klirens čini svega 30% ukupnog klirensa, nije primećena uzajamna veza između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom 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 odeljke 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 oko 70% resorbovanog leka se eliminiše putem žuči, uglavnom u neizmenjenom obliku. Valsartan ne podleže biotransformaciji koja bi bila vredna pažnje. Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bilo je primećeno udvostručavanje izloženosti vrednosti (PIK) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Međutim, nije bila primećena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stepena disfunkcije jetre. Valsartan nije istraživao kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 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 (L/h/kg) valsartana bio je uporediv duž uzrasnog opsega od 1 do 16 godina i bio je sličan onom koji se javio kod odraslih koji su dobijali istu formulaciju (videti informacije o Resorpciji u odeljku 5.2).

Pedijatrijski pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min i pedijatrijskih pacijenata na dijalizi, nije istraživana, zbog toga se primena valsartana ne preporučuje kod ovih pacijenata. Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju klirens kreatinina >30 mL/min nije potrebno prilagođavanje doze. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu (videti odeljke 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 (videti 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 za pacijenta od 60 kg).

U pretkliničkim studijama bezbednosti, velike 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 povećanim koncentracijama 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% od maksimalno preporučene pedijatrijske doze od 4 mg/kg/dan na osnovu sistemske izloženosti) dovodi do trajnog, ireverzibilnog oštećenja funkcije bubrega. Ovi gore navedeni efekti predstavljaju očekivano prenatraglašeno farmakološko dejstvo inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i antagonista 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

Yanida, 80 mg, film tableta:

Jezgro tablete:

celaktoza (laktoza, monohidrat; celuloza, prašak);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
hipromeloza;
kroskarmeloza-natrijum.

Film (obloga) tablete:

Opadry pink 03F84934
hipromeloza;
makrogol;
titan-dioksid (E171);
talk;
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

Yanida, 160 mg, film tableta:

Jezgro tablete:

celaktoza (laktoza, monohidrat; celuloza, prašak);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
hipromeloza;
kroskarmeloza-natrijum.

Film (obloga) tablete:

Opadry yellow 03F82964
hipromeloza;
makrogol;

titan-dioksid (E171);
talk;
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Alu blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

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

Yanida, 80 mg, film tableta: 000457543 2023
Yanida, 160 mg, film tableta: 000457544 2023

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

Datum prve dozvole: 26.08.2013.
Datum obnove dozvole: 08.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.