

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

**ATENZIO**  
**80 mg**  
**160 mg**  
**film tablete**  
*valsartan*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

#### **ATENZIO 80 mg film tablete**

Svaka film tableta sadrži 80 mg valsartana u obliku valsartan anhidrata.

#### **ATENZIO 160 mg film tablete**

Svaka film tableta sadrži 160 mg valsartana u obliku valsartan anhidrata.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

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

##### Hipertenzija

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

##### Hipertenzija

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

##### Nedavni infarkt miokarda (

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

##### Zatajivanje srca (

Liječenje simptomatskog zatajivanja srca u odraslih bolesnika u slučajevima kada se inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori) ne podnose ili u bolesnika s intolerancijom na beta blokatore kao dodatna terapija uz ACE-inhibitore kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne mogu primijeniti (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5. i 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

##### Doziranje

##### Hipertenzija

Preporučena početna doza ATENZIO film tableta iznosi 80 mg jednom dnevno. Antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna. U nekih bolesnika, u kojih se krvni tlak ne uspije primjereno kontrolirati, doza se može povećati do 160 mg, odnosno najviše do 320 mg.

ATENZIO se također može primjenjivati s ostalim antihipertenzivima (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5. i 5.1). Dodatak diuretika, poput hidroklorotiazida, u tih će bolesnika dodatno sniziti krvni tlak.

##### Nedavni infarkt miokarda (

U klinički stabilnih bolesnika liječenje može započeti već 12 sati nakon infarkta miokarda. Nakon početne doze od 20 mg dvaput dnevno, tijekom nekoliko sljedećih tjedana dozu valsartana treba titrirati do 40 mg, 80 mg ili 160 mg dvaput dnevno. Za početnu dozu može poslužiti djeljiva tableta od 40 mg.

Najveća ciljna doza iznosi 160 mg dvaput dnevno. Općenito se preporučuje da se do doze od 80 mg dvaput dnevno dođe u roku dva tjedna od početka liječenja, a do najveće ciljne doze od 160 mg dvaput dnevno u roku tri mjeseca, ovisno o tome kako bolesnik podnosi liječenje. Nastupi li simptomatska hipotenzija ili poremećaj funkcije bubrega, potrebno je razmotriti smanjenje doze. Valsartan se može davati bolesnicima koji primaju druge lijekove uobičajene nakon infarkta miokarda, npr. trombolitike, acetilsalicilatnu kiselinu, beta-blokatore, statine i diuretike. Ne preporučuje se kombinacija s ACE-inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Procjena stanja bolesnika nakon infarkta miokarda treba uvijek uključivati i procjenu funkcije bubrega.

#### Zatajivanje srca (

Preporučena početna doza ATENZIO film tableta iznosi 40 mg dvaput dnevno. Titriranje doze do 80 mg, odnosno 160 mg, dvaput dnevno, treba provesti tako da se doza do one najveće povećava tijekom najmanje dva tjedna, ovisno o tome kako bolesnik podnosi lijek. Potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno korištenih diuretika. Najveća dnevna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 320 mg u podijeljenim dozama.

Valsartan se može primjenjivati s ostalim lijekovima indiciranim kod zatajivanja srca. Ne preporučuje se, međutim, trostruka kombinacija ACE-inhibitora, beta-blokatora i valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Procjena stanja bolesnika sa zatajivanjem srca treba uvijek uključivati i procjenu funkcije bubrega.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

##### Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

##### Oštećenje bubrega

U odraslih bolesnika s klirensom kreatinina >10 ml/min dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### Oštećenje jetre

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

#### Pedijatrijska populacija

##### Pedijatrijska hipertenzija

###### *Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 18 godina*

Početna doza je 40 mg jednom dnevno za djecu težine ispod 35 kg, te 80 mg jednom dnevno za djecu težine 35 kg i više. Dozu treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka. Za najveće doze koje su bile ispitivane u kliničkim ispitivanjima vidjeti tablicu u nastavku.

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

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

##### Djeca mlađa od 6 godina

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

#### Primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 18 godina s oštećenjem bubrega

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

#### *Primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 18 godina s oštećenjem jetre*

Kao i u odraslih osoba, ATENZIO je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom te u bolesnika s kolestazom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Postoje ograničena klinička iskustva s ATENZIO film tabletama u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. U tih bolesnika doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg.

#### *Zatajivanje srca i nedavni infarkt miokarda u djece*

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

#### *Način primjene*

ATENZIO se može uzimati neovisno o obroku, a treba ga uzeti s vodom.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i kolestaza.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena ATENZIA s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

### **4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

#### **Hiperkalemija**

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

#### **Oštećena funkcija bubrega**

Trenutno ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina <10 ml/min i bolesnika na dijalizi, stoga je valsartan potrebno oprezno primjenjivati u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina >10 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### **Oštećenje jetre**

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, ATENZIO treba primjenjivati oprezno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### **Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine**

U bolesnika s teškim nedostatkom natrija i/ili smanjenjem volumena tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja terapije ATENZIO-m. Nedostatak natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja ATENZIO-m, npr. smanjenjem doze diuretika.

#### **Stenoza bubrežne arterije**

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

Kratkotrajna primjena ATENZIO-a u dvanaest bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom zbog jednostrane stenozе bubrežne arterije nije prouzročila znatnije promjene u bubrežnoj hemodinamici, serumskom kreatininu ni dušiku iz uree u krvi (BUN). No, budući da drugi lijekovi, koji utječu na sustav renin-angiotenzin, mogu povisiti razinu uree u krvi i serumskog kreatinina u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije kada se bolesnici liječe valsartanom.

### **Presadivanje bubrega**

Trenutno ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni ATENZIO-a u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

### **Primarni hiperaldosteronizam**

Bolesnike s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebalo liječiti ATENZIO-m, jer njihov reninangiotenzin sustav nije aktiviran.

### **Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija**

Kao i pri uporabi ostalih vazodilatatora, nužan je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

### **Trudnoća**

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA - *engl.* angiotensin II receptor antagonists) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### **Nedavni infarkt miokarda (**

Kombinacijom kaptoprila i valsartana nije se postigla dodatna klinička korist, a rizik od nuspojava povećao se u odnosu na primjenu svakog lijeka pojedinačno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Stoga se kombinacija valsartana i ACE-inhibitora ne preporučuje.

U bolesnika nakon infarkta miokarda nužan je oprez na početku liječenja. Procjena stanja bolesnika nakon infarkta miokarda treba uvijek uključivati i procjenu funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Primjena ATENZIO -a u bolesnika nakon infarkta miokarda često rezultira određenim sniženjem krvnog tlaka, no prekid terapije zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije uglavnom nije potreban ako se slijede upute o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

### **Zatajenje srca (**

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

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

Primjena ATENZIO-a u bolesnika sa zatajenjem srca često rezultira određenim sniženjem krvnog tlaka, no prekid terapije zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije uglavnom nije potreban ako se slijede upute o doziranju (vidjeti dio 4.2).

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

### **Angioedem u anamnezi**

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

**Ostala stanja koja stimuliraju sustav renin-angiotenzin (samo za 320 mg)**

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

#### **Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**

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

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

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

#### **Pedijatrijska populacija**

##### **Oštećena funkcija bubrega**

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min te u pedijatrijskih bolesnika na dijalizi nije bila ispitivana, stoga se primjena valsartana ne preporučuje u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina >30 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Tijekom liječenja valsartanom treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu. To osobito vrijedi kada se valsartan daje u prisutnosti drugih stanja (vrućica, dehidracija) koja bi mogla oštetiti funkciju bubrega.

##### **Oštećena funkcija jetre**

Kao i u odraslih osoba, ATENZIO je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom i u bolesnika s kolestazom (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Klinička iskustva s ATENZIO-m u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega su ograničena. U tih bolesnika doza ne smije biti veća od 80 mg.

#### **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

##### **Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin (RAS) s ARB, ACEI ili aliskirenom**

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

##### **Ne preporučuje se istodobna primjena**

###### *Litij*

Prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istodobnoj primjeni litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima angiotenzin II receptora, uključujući ATENZIO. Ako je takva kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu. Pretpostavlja se da opasnost od toksičnosti litija može biti dodatno povećana ako se primjenjuje i diuretik.

*Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razinu kalija*

Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lijek koji utječe na razinu kalija, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

**Oprez je potreban kod istodobne primjene**

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAID-e*

Ako se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s NSAID-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i NSAID-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije i dovesti do porasta kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

*Transmembranski prijenosnici*

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

*Ostalo*

Kod ispitivanja interakcija s valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije između valsartana i sljedećih tvari: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

*Pedijatrijska populacija*

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

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

*Trudnoća*

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA - *engl.* angiotensin II receptor antagonists) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nije zaključan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene AIIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju); vidjeti također dio 5.3. „Neklinički podaci o sigurnosti primjene“.

Ako je došlo do izloženosti AIIIRA-ima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Djecu majki koje su uzimale AIIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

*Dojenje*

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

*Plodnost*

Valsartan nije imao štetne učinke na reproduktivna svojstva muških ili ženskih štakora pri oralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najveće preporučene doze za ljude na temelju mg/m<sup>2</sup> (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

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

#### 4.8. Neželjena dejstva

U kontroliranim je kliničkim ispitivanjima sveukupna incidencija nuspojava u bolesnika s hipertenzijom bila usporediva s onom placeba te je u skladu s farmakologijom valsartana. Izgleda da incidencija nuspojava nije povezana s dozom ni trajanjem liječenja, a nije uočena ni povezanost sa spolom, dobi ni rasom.

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

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti, pri čemu su prve navedene najčešće nuspojave, na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), uključujući izolirane izvještaje. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Za sve nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, kao i laboratorijske nalaze, nije moguće odrediti nikakvu učestalost, te se stoga oni navode s učestalošću "nepoznato".

#### Hipertenzija

##### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato

Sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita, neutropenija, trombocitopenija.

##### Poremećaji imunološkog sistema

Nepoznato

Preosjetljivost uključujući serumsku bolest

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato

Povišenje vrijednosti kalija u serumu, hiponatrijemija

##### Poremećaji uha i labirinta

Manje često

Vrtoglavica

##### Krvožilni poremećaji

Nepoznato

Vaskulitis

##### Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprja

Manje često

Kašalj

##### Poremećaji probavnog sistema

Manje često

Bol u trbuhu

##### Poremećaji jetre i žuči

Često

Porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije uključujući povišenje vrijednosti bilirubina u serumu

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato

Angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež

##### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato  
Mialgija

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nepoznato

Zatajivanje i oštećenje bubrega, porast vrijednosti kreatinina u serumu

#### Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često

Umor

#### *Pedijatrijska populacija*

##### Hipertenzija

Antihipertenzivni učinak valsartana bio je procijenjen u dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja na 561 bolesniku u dobi od 6 do 18 godina. Uz izuzetak izoliranih poremećaja probavnog sustava (poput boli u abdomenu, mučnine, povraćanja) i omaglice, nisu bile utvrđene relevantne razlike s obzirom na vrstu, učestalost i težinu nuspojava između sigurnosnog profila za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 18 godina i profila prethodno zabilježenog za odrasle bolesnike.

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

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

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

Sigurnosni profil uočen u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u pacijenata nakon infarkta miokarda i/ili zatajivanja srca razlikuje se od ukupnog sigurnosnog profila uočenog kod hipertenzivnih pacijenata. To može biti povezano sa pacijentovom osnovnom bolešću. Nuspojave koje su se javljale u pacijenata nakon infarkta miokarda i/ili zatajivanja srca su navedene ispod:

#### **Infarkt miokarda i/ili zatajenja srca**

##### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato

Trombocitopenija.

##### Poremećaji imunološkog sistema

Nepoznato

Preosjetljivost uključujući serumsku bolest

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često

Hiperkalijemija

Nepoznato

Povišenje vrijednosti kalija u serumu, hiponatrijemija

##### Poremećaji nervnog sistema

Često

Omaglica, posturalna omaglica

Manje često

Sinkopa, glavobolja



Poremećaji uha i labirinta

Manje često  
Vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često  
Zatajenje srca

Krvožilni poremećaji

Često  
Hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Nepoznato

Vaskulitis

Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja

Manje često  
Kašalj

Poremećaji probavnog sistema

Manje često  
Mučnina, proljev

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato  
Porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije uključujući povišenje vrijednosti bilirubina u serumu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često  
Angioedem

Nepoznato

bulozni dermatitis, osip, svrbež

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato  
Mijalgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Često  
Zatajivanje i oštećenje bubrega

Manje često

Akutno zatajivanje bubrega, porast vrijednosti kreatinina u serumu

Nepoznato

Povišenje vrijednosti dušika iz uree u krvi (BUN)

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često  
Umor, astenija

**Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
  - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**
- Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **ndl@almbih.gov.ba**)

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Predoziranje ATENZIO film tabletama može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka.

##### Liječenje

Terapijske mjere ovise o vremenu uzimanja te o vrsti i težini simptoma, pri čemu je najvažnije stabilizirati stanje krvnog optoka.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba poleći i korigirati volumen krvi.

Valsartan se vjerojatno ne može ukloniti hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: antagonisti angiotenzina II, čisti,  
ATC: C09CA03

Valsartan je snažan i specifičan antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora, djelotvoran pri oralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT<sub>1</sub>, odgovornu za poznate učinke Angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi, nakon blokade AT<sub>1</sub> receptora valsartanom, mogu stimulirati neblokiran AT<sub>2</sub> receptor, što, čini se, djeluje kao protuteža učincima AT<sub>1</sub> receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptor te ima znatno veći afinitet za AT<sub>1</sub> receptor (oko 20 000 puta) nego za AT<sub>2</sub> receptor. Valsartan se ne veže niti blokira ostale hormonske receptore ni ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE (poznat i kao kininaza II) koj pretvara Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinke na ACE, niti ne pojačava djelovanje bradikinina ni sopstancije P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerovatno ne mogu biti povezani sa kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE-inhibitorom, učestalost suhog kašlja bila je značajno niža (P<0,05) u bolesnika liječenih valsartanom, u odnosu na one liječene ACE-inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s anamnezom suhog kašlja tijekom liječenja ACE-inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACEinhibitorom (P<0,05).

##### Hipertenzija

Primjena valsartana u pacijenata s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez uticaja na frekvenciju pulsa.

U većine pacijenata antihipertenzivno djelovanje počinje unutar dva sata nakon primjene pojedinačne oralne doze, a maksimalno sniženje krvnog pritiska se postiže unutar 4-6 sati. Antihipertenzivno djelovanje traje preko 24 sata nakon uzete doze. Pri ponavljanom doziranju, antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 sedmice, a maksimalni učinci se postižu unutar 4 sedmice te se održavaju pri dugotrajnoj terapiji. U kombinaciji s hidrohlorotiazidom postiže se dodatno značajno sniženje krvnog pritiska.

Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije ni drugih kliničkih neželjenih pojava.

U hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa II i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina mokraćom. Klinička studija MARVAL procjenjivala je smanjeno izlučivanje albumina mokraćom uzrokovano valsartanom 80-160 mg jednom u dnevno) u poređenju sa amlodipinom (5-10 mg jednom dnevno) u 332 dijabetičara tipa II ( srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom ( valsartan: 58 µg/min; amlodipin : 55,4 µg/min), normalnim ili povišenim krvnim pritiskom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi  $\leq$  120 µmol/l ). U 24. sedmici izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ( $p \leq 0,001$ ) za 42% (- 24,2 µg/min; 94% CI: - 5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog pritiska u obje skupine.

Kliničko ispitivanje DIOVAN (valsartan ) Reducion of Proteinuria (DROP) dodatno je ispitivalo djelotvornost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina mokraćom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak=150/88 mmHg) sa dijabetes melitusom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102 µg/min; 20-700 µg/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu = 80 µmol/l).

Bolesnici su randomizirani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) te liječeni 30 tjedana. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2. U 30. tjednu izlučivanje albumina mokraćom je značajno smanjeno za 36% od početne vrijednosti sa 160 mg valsartana (95% CI: 22 do 47%) te za 44% sa 320 mg valsartana (95% CI: 31 do 54%).

Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajna smanjenja izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2.

#### Nedavni infarkt miokarda

Kliničko ispitivanje VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) je bilo randomizirano, kontrolirano, multinacionalno, dvostruko slijepo ispitivanje koje je obuhvatilo 14 703 bolesnika s akutnim infarktom miokarda i znakovima, simptomima ili radiološkim dokazima kongestivnog zatajivanja srca i/ili dokazima sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula (izražena kao istisna frakcija  $\leq$ 40% mjereno radionuklidnom ventrikulografijom ili  $\leq$ 35% mjereno ehokardiografijom ili ventrikularnom kontrastnom angiografijom). Bolesnici su randomizirani unutar 12 sati do 10 dana nakon pojave simptoma infarkta miokarda u skupinu koja je primala valsartan, u skupinu koja je primala kaptopril ili u skupinu koja je primala oba lijeka. Srednje trajanje liječenja iznosilo je dvije godine. Primarni cilj ispitivanja bilo je vrijeme do smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Valsartan se pokazao jednako djelotvornim kao i kaptopril u smanjenju smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka nakon infarkta miokarda. Stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u sve je tri skupine bila slična i iznosila je 19,9% (valsartan), 19,5% (kaptopril) i 19,3% (valsartan + kaptopril). Kombiniranjem valsartana s kaptoprilom nije postignuta dodatna korist u usporedbi sa samim kaptoprilom. Između valsartana i kaptoprila nije bilo razlike u stopi smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka s obzirom na dob, spol, rasu, početno liječenje ni osnovnu bolest. Valsartan se također pokazao djelotvornim u produžavanju vremena do pojave smrti zbog kardiovaskularnih uzroka i u smanjenju smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka, kao i u smanjenju hospitalizacije zbog zatajenja srca, te smanjenju pojave ponovnog infarkta miokarda, zastoja srca zbog kojeg je bilo nužno oživljavanje, kao i moždanog udara bez smrtnog ishoda (sekundarni objedinjeni cilj ispitivanja).

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

Kada je beta-blokator primijenjen zajedno s kombinacijom valsartana + kaptoprila, valsartanom samim ili kaptoprilom samim, nije bilo razlike u stopi smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka, smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka, kao ni u pobolu. Bez obzira na ispitivani lijek, stopa smrtnosti bila je niža u ispitanika liječenih beta-blokatorom, što pokazuje da se otprilike poznata korist od primjene betablokatora u toj populaciji bolesnika pokazala i u ovom kliničkom ispitivanju.

### Zatajivanje srca

U Val-HeFT studiji gdje je praćeno djelovanje valsartana u odnosu na placebo, na pobol i smrtnost u 5010 pacijenata koji su primali uobičajenu terapiju radi zatajivanja srca II. stepena (62%), III. stepena (36%), IV. stepena (2%) prema NYHA klasifikaciji. Početno lijećenje obuhvatilo je ACE-inhibitore (93%), diuretike (86%), digoksin (67%) i beta blokatore (36%). Srednje vrijeme praćenja iznosilo je skoro dvije godine a srednja dnevna doza valsartana iznosila je 254 mg. Ispitivanje je imalo dva primarna cilja: smrtnost zbog bilo kojeg uzroka te objedinjena smrtnost i pobol zbog zatajivanja srca (vrijeme do prvog pobolnog događaja), definirani kao smrt iznenadna smrt sa oživljavanjem, hospitalizacija zbog zatajivanja srca i intravenska primjena inotropnog lijeka ili vazodilatatora tokom četiri ili više sati bez hospitalizacije.

Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka bila je slična ( $p = NS$ ) u valsartan (19,7 %) i placebo (19,45) skupini. Primarna korist se očitovala u smanjenju rizika za 27,5% (95% CI: 17- 37 %) za vrijeme do prve hospitalizacije zbog zatajivanja srca (13,9% u odnosu na 18,5 %). U pacijenata koji su primali trostruko kombinirano lijećenje ACE-inhibitorom, beta-blokatorom i valsartanom, rezultati su, čini se, govorili u prilog placeba (objedinjena smrtnost i pobol bila je 21,95 u placebo skupini u odnosu na 25,4% u valsartan skupini).

U podskupini pacijenata koji nisu primali ACE-inhibitor ( $n= 366$ ) koristi vezane uz pobol bile su najveće. U toj podskupini, smrtnost zbog bilo kojeg uzroka bila je značajno smanjena za valsartan u poređenju sa placebo za 33%, dok je rizik za objedinjenu smrtnost i pobol bio značajno smanjen za 44%.

U pacijenata koji su primali ACE-inhibitor bez beta blokatora smrtnost zbog bilo kojeg uzroka bila je slična ( $p= NS$ ) u valsartan (21,8%) i placebo (22,5%) skupini. Objedinjeni mortalitet i morbiditet bio je značajno smanjen za 18,3% (95% CI: 8% do 28%) za valsartan u usporedbi s placebo (31,0% u odnosu na 36,3%).

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

### Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uoćen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni

dogadjaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

##### Hipertenzija

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

#### Klinička iskustva u djece u dobi od 6 ili više godina

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

U drugom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 300 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 18 godina, podobni bolesnici bili su randomizirani na uzimanje tableta valsartana ili enalapрила tijekom 12 tjedana. Djeca tjelesne težine između ≥18 kg i <35 kg primala su valsartan 80 mg ili enalapril 10 mg; djeca težine između ≥35 kg i <80 kg primala su valsartan 160 mg ili enalapril 20 mg; djeca težine ≥80 kg primala su valsartan 320 mg ili enalapril 40 mg. Smanjenja u sistoličkom krvnom tlaku bila su usporediva u bolesnika koji su primali valsartan (15 mmHg) i enalapril (14 mm Hg) (pvrijednost neinferiornosti <0,0001). Dosljedni rezultati bili su uočeni za dijastolički krvni tlak sa smanjenjima od 9,1 mmHg s valsartanom i 8,5 mmHg s enalaprilom.

#### Klinička iskustva u djece ispod 6 godina starosti

Dva su klinička ispitivanja bila provedena u bolesnika u dobi od 1 do 6 godina, s 90 odnosno 75 bolesnika. Nije bilo djece mlađe od godine dana uključene u ispitivanje. U prvom ispitivanju potvrđena je djelotvornost valsartana u usporedbi s placebo, ali nije pokazan odgovor na dozu. U drugom su ispitivanju više doze valsartana bile povezane s većim smanjenjima krvnog tlaka, ali trend odgovora na dozu nije postigao statističku značajnost i terapijska razlika u usporedbi s placebo nije bila značajna. Zbog tih nedosljednosti valsartan se ne preporučuje u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8).

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

## **5.2. Farmakokinetičke osobine**

#### Apsorpcija:

Nakon oralne primjene valsartana vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2-4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC-a) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 sati nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, navedeno smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

#### Distribucija:

Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi oko 17 L, što upućuje na to da se valsartan ne raspodjeljuje u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

#### Biotransformacija:

Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki djelatlan.

#### Eliminacija:

Valsartan pokazuje multieksponecijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} \leq 1$  h, a  $t_{1/2\beta}$  oko 9 sati). Valsartan se prvenstveno uklanja putem žuči u stolicu (oko 83% doze) i putem bubrega u mokraću (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme iznosi oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme života valsartana je 6 sati.

#### U pacijenata sa zatajivanjem srca(samo za 40 mg, 80 mg i 160 mg):

Srednje vrijeme postizanja vršne i vrijeme polueliminacije valsartana u pacijenata sa zatajivanjem srca slični su onima uočenim u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti AUC i Cmax valsartana gotovo su razmjerne porastu doze u kliničkom rasponu doziranja (40 do 160 mg dvaput na dan). Srednji faktor nakupljanja iznosi oko 1,7. Prividni klirens valsartana nakon oralne primjene iznosi približno 4,5 L/h. Dob ne utječe na prividni klirens u bolesnika sa zatajivanjem srca.

#### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti

Sistemska izloženost valsartanu bila je u nekih starijih ispitanika nešto viša nego u mlađih; to, međutim, nije imalo nikakvog kliničkog značaja.

##### Oštećena funkcija bubrega

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

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

##### Oštećenje jetre

Otpriblike 70% apsorbirane doze se uklanja putem žuči, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Valsartan se značajno ne metabolizira. U pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre uočilo se da se izloženost (AUC) udvostručila u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Međutim, nije uočena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stupnja poremećaja funkcije jetre. Atenzio nije ispitan u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

##### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju 26 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika (u dobi od 1 do 16 godina) koji su dobili jednu dozu suspenzije valsartana (srednja doza: 0,9 do 2 mg/kg, s najvećom dozom od 80 mg), klirens (litre/h/kg) valsartana bio je usporediv u dobnom rasponu od 1 do 16 godina i sličan klirensu odraslih osoba koje primaju istu formulaciju.

##### Oštećena funkcija bubrega

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min te u pedijatrijskih bolesnika na dijalizi nije bila ispitivana, stoga se primjena valsartana ne preporučuje u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s klirensom kreatinina >30 ml/min. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### **5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka**

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

U štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije rezultirale smanjenim preživljavanjem, smanjenim dobivanjem tjelesne težine i odgođenim razvojem (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) kod potomaka (vidjeti dio 4.6). Te doze u štakora (600

mg/kg/dan) su otprilike 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup> (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) su u štakora izazvale sniženje pokazatelja koji se odnose na crvene krvne stanice (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), a bilo je i znakova promjena bubrežne hemodinamike (malo povišena vrijednost uree u plazmi, hiperplazija bubrežnih kanalića i bazofilija u mužjaka). Te doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) su otprilike 6 i 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup> (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg). U majmuna svilaša pri sličnim su dozama uočene slične promjene, premda su bile teže, posebno one u bubrežima, gdje su prerasle u nefropatiju, pri kojoj su porasle i vrijednosti uree i kreatinina.

U obje vrste pokusnih životinja uočena je i hipertrofija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Smatra se da su sve te promjene bile posljedica farmakološkog djelovanja valsartana, koji izaziva produženu hipotenziju, posebno u majmuna svilaša. Kod terapijskih doza valsartana koje se primjenjuju u ljudi, izgleda da hipertrofija jukstaglomerularnih stanica bubrega nema nikakvog značenja.

#### Pedijatrijska populacija

Svakodnevna primjena oralne doze valsartana neonatalnim/juvenilnim štakorima (od 7. do 70. dana nakon okota) u dozama od 1 mg/kg/dan (oko 10-35% najveće preporučene pedijatrijske doze od 4 mg/kg/dan na temelju sistemske izloženosti) uzrokovala je trajno, nepovratno oštećenje bubrega. Gore spomenuti učinci predstavljaju očekivani pretjerani farmakološki učinak inhibitora angiotenzinkonvertirajućeg enzima i blokatora tipa 1 angiotenzin II receptora; takvi su učinci uočeni ako štakori primaju terapiju tijekom prvih 13 dana života. To se razdoblje podudara s 36. tjednom gestacije u ljudi, što bi se povremeno moglo produžiti do 44. tjedna nakon začeća kod ljudi. U ispitivanju valsartana su juvenilni štakori primali doze do 70. dana pa se ne mogu isključiti učinci na sazrijevanje bubrega (4-6 tjedana nakon okota). Funkcionalno sazrijevanje bubrega je trajan proces u prvoj godini života kod ljudi. Posljedično tome, klinička relevantnost u djece starosti <1 godine ne može se isključiti, dok pretklinički podaci ne upućuju na sigurnosni problem za djecu stariju od godine dana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Pomoćne supstance:

- Mikrokristalna celuloza
- Povidon
- Krosppovidon
- Talk
- Koloidni silicij dioksid
- Magnezijum stearat

Opadry II pink, HPMC (ATENZIO 80 mg); Opadry II orange, HPMC (ATENZIO 160 mg); purificirana voda

### **6.2. Inkopatibilnosti**

Nema poznatih inkopatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe 3 godine.

#### **6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka**

ATENZIO film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!  
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

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

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 80 mg valsartana u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).  
Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 160 mg valsartana u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

#### **6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ ( administrativno sjedište )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA ( mjesto puštanja lijeka u promet )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:**

Atenzio, 80 mg: 04-07.3-2-5290/20 od 14.10.2021.  
Atenzio, 160 mg: 04-07.3-2-5291/20 od 14.10.2021.

#### **9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:**

10/2021