

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

VAL / VAL 80 mg филм-обложени таблети
VAL / VAL 160 mg филм-обложени таблети
valsartan

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една VAL 80 mg филм-обложена таблета содржи 80 mg валсартан.
Една VAL 160 mg филм-обложена таблета содржи 160 mg валсартан.

Помошни супстанции со познат ефект: лактоза монохидрат.
Една VAL 80 mg филм-обложена таблета содржи 42,22 mg лактоза монохидрат.
Една VAL 160 mg филм-обложена таблета содржи 84,44 mg лактоза монохидрат.

*За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето
6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.
VAL 80 mg филм-обложени таблети се розови, кружни, биконвексни, филм-обложени таблети со засек за кршење на двете страни и со ознака V на едната страна на таблетата, со дијаметар 8 mm. На бочната страна на таблетата има засеци за кршење. Таблетата може да се раздели на еднакви дози.

VAL 160 mg филм-обложени таблети се жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети со засек за кршење на едната страна и со ознака V на другата страна на таблетата, димензија 15 mm x 6,5 mm. На бочната страна на таблетата има засеци за кршење. Таблетата може да се раздели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Хипертензија

Лекување на есенцијална хипертензија кај возрасни лица и хипертензија кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години.

Неодамнешен инфаркт на миокардот

Лекување на клинички стабилни болни со симптоматско затајување на срцето или асимптоматска систолна дисфункција на левиот вентрикул по неодамнешен инфаркт на миокардот (12 часа до 10 дена) (видете ги поглавјата 4.4 и 5.1).

Затајување на срцето



Лекување на возрасни болни со симптоматско затајување на срцето кога инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АСЕ-инхибитори) не се поднесуваат или кај болни со интолеранција на бета-блокатори како дополнителна терапија со АСЕ-инхибитори кога антагонистите на минералокортикоидниот рецептор не можат да се користат (видете ги поглавјата 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Хипертензија

Препорачаната почетна доза на ВАЛ таблети изнесува 80 mg еднаш дневно. Антихипертензивниот ефект сигурно се јавува во рамките на 2 седмици, а максималните ефекти се постигнуваат во рамките на 4 седмици. Кај некои болни, кај кои крвниот притисок не може соодветно да се контролира, дозата може да се зголеми до 160 mg, односно најмногу до 320 mg.

ВАЛ може да се применува сам или во комбинација со други антихипертензивни лекови (видете ги поглавјата 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1). Додавање на диуретик, како хидрохлоротиазид, кај тие болни дополнително ќе го намали крвниот притисок.

Неодамнешен инфаркт на миокардот

Кај клинички стабилни болни лекувањето може да почне веќе 12 часа по инфаркт на миокардот. По почетната доза од 20 mg два пати дневно, во текот на неколку следни седмици дозата на валсартан треба да се титрира до 40 mg, 80 mg или 160 mg два пати дневно. Почетната доза на лекот од 20 mg два пати на ден може да се постигне со друг лек достапен на пазарот кој содржи валсартан во потребна доза, додека за доза од 40 mg може да послужи делива таблета од 80 mg.

Најголемата целна доза изнесува 160 mg два пати дневно. Општо се препорачува до дозата од 80 mg два пати дневно да се дојде во рок од две седмици од почетокот на лекувањето, а до најголемата целна доза од 160 mg два пати дневно во рок од три месеци, зависно од тоа како болниот го поднесува лекувањето. Ако настапи симптоматска хипотензија или нарушување на функцијата на бубрезите, потребно е да се разгледа намалување на дозата.

Валсартан може да се дава на болни кои примаат други лекови вообичаени по инфаркт на миокардот, на пр. тромболитици, ацетилсалицилна киселина, бета-блокатори, статини и диуретици. Не се препорачува комбинација со АСЕ-инхибитори (видете ги поглавјата 4.4 и 5.1)

Процената на состојбата на болниот по инфаркт на миокардот треба секогаш да вклучува и процена на функцијата на бубрезите.

Затајување на срцето

Препорачаната почетна доза на ВАЛ таблетите изнесува 40 mg два пати дневно. За препорачана почетна доза од 40 mg може да послужи делива таблета од 80 mg. Титрирање на дозата до 80 mg, односно 160 mg два пати дневно, треба да се спроведе тако што дозата до онаа најголемата се зголемува во текот од најмалку



две седмици, зависно од тоа како болниот го поднесува лекот. Потребно е да се разгледа намалување на дозата кај истовремено користени диуретици. Најголема дневна доза применета во клинички испитувања изнесувала 320 mg во поделени дози.

Валсартан може да се применува и со други терапии за затајување на срцето. Меѓутоа, тројната комбинација на АСЕ-инхибитори, на валсартан и на бета-блокатори или на диуретик кој штети калиум не се препорачува (видете ги поглавјата 4.4 и 5.1). Процената на состојбата на болниот со затајување на срцето секогаш треба да вклучува проценка на функцијата на бубрезите.

Дополнителни информации за посебни популации

Постари лица

Кај постарите болни не е потребно да се приспособува дозата.

Болни со оштетување на бубрезите

Кај возрасни болни со клиренс на креатининот ≥ 10 ml/min не е потребно приспособување на дозата (видете ги поглавјата 4.4 и 5.2).

Болни со оштетување на црниот дроб

ВАЛ е контраиндициран кај болни со тешко оштетување на црниот дроб или со билијарна цироза, како и кај болни со холестаза (видете ги поглавјата 4.3, 4.4 и 5.2). Кај болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб без холестази, дозата на валсартан не смее да биде поголема од 80 mg.

Педијатриска популација

Педијатриска хипертензија

За деца и адолесценти кои не можат да голтаат таблети, се препорачува употреба на валсартан во форма на орален раствор. Системската изложеност и максималната концентрација на валсартан во пазмата е приближно 1,7 пати и 2,2 пати повисоки со растворот во споредба со таблетите.

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години

Почетна доза е 40 mg еднаш дневно за деца со тежина под 35 kg и 80 mg еднаш дневно за деца со тежина од 35 kg и повеќе. За почетна доза од 40 mg кај деца со тежина под 35 kg може да послужи делива таблета од 80 mg. Дозата треба да се приспособи кон вредностите на крвниот притисок. За најголемите дози кои биле испитувани во клиничките испитувања видете ја табелата во продолжение.

Дози поголеми од наведените не биле испитувани па затоа не се препорачуваат.

телесна тежина	најголема доза испитувана во клиничките испитувања
≥ 18 до < 35 kg	80 mg

≥35 до <80 kg	160 mg
≥80 до ≤160 kg	320 mg

Деца помлади од 6 години

Достапните податоци опишани се во поглавјата 4.8, 5.1 и 5.2. Меѓутоа, безбедноста и делотворноста на лекот ВАЛ кај деца на возраст од 1 до 6 години не се утврдени.

Преминување од валсартан орален раствор на ВАЛ таблети

Доколку се смета дека префрлувањето од валсартан орален раствор на ВАЛ таблети е клинички неопходно, на почетокот треба да се даде истата доза во милиграми. Потоа треба да се врши често следење на крвниот притисок земајќи го предвид потенцијалното поддозирање и дозата треба дополнително да се титрира врз основа на одговорот на крвниот притисок и подносливоста.

Примена кај педијатриски болни на возраст од 6 до 18 години со оштетување на бубрезите

Примената кај педијатриски болни со клиренс на креатининот <30 ml/min и кај педијатриски болни на дијализа не била испитувана, затоа не се препорачува примена на валсартан кај тие болни. Не е потребно да се приспособува дозата за педијатриски болни со клиренс на креатининот ≥30 ml/min. Треба внимателно да се следи функцијата на бубрезите и калиумот во серумот (видете ги поглавјата 4.4 и 5.2).

Примена кај педијатриски болни на возраст од 6 до 18 години со оштетување на црниот дроб

Како и кај возрасни лица, ВАЛ е контраиндициран кај педијатриски болни со тешко оштетување на црниот дроб или со билијарна цироза, како и со холестаза (видете ги поглавјата 4.3, 4.4 и 5.2). Постојат ограничени клинички искуства со ВАЛ таблетите кај педијатриски болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб. Кај тие болни дозата не смее да биде поголема од 80 mg.

Затајување на срцето и неодамнешен инфаркт на миокардот кај деца

ВАЛ не се препорачува за лекување на затајување на срцето или за неодамнешен инфаркт на миокардот кај деца и адолесценти помлади од 18 години, заради недоволно податоци за безбедноста и делотворноста.

Начин на примена

ВАЛ таблетите можат да се употребуваат независно од оброкот. Таблетата или половина од таблетата треба да се проголта со течност.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- преосетливост кон активната материја или кон некој од експципиентите
 - тешко оштетување на црниот дроб, билијарна цироза и холестаза
 - второ и трето тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.4 и 4.6)
 - истовремената примена на ВАЛ со лекови кои содржат алискирен
- контраиндицирана е кај болни со шеќерна болест или со оштетување на бубрезите



(GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Хиперкалиемија

Не се препорачува истовремена примена со надоместоци на калиум, со диуретици кои го штедат калиумот, со замени за сол кои содржат калиум или со други лекови кои можат да го зголемат нивото на калиумот (како што е хепарин). По потреба може да се спроведе контрола на калиумот.

Оштетена функција на бубрезите

Моментално не постои искуство за безбедна примена кај болни со клиренс на креатининот <10 ml/min и кај болни на дијализа, затоа е потребно валсартанот внимателно да се применува кај тие болни. Не е потребно да се приспособува дозата за возрасни болни со клиренс на креатининот >10 ml/min (видете ги поглавјата 4.2 и 5.2).

Оштетување на црниот дроб

Кај болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб без холестази, ВАЛ треба да се применува со внимание (видете ги поглавјата 4.2 и 5.2).

Болни со намалено ниво на натриум и/или намален волумен на течност

Кај болни со тежок недостаток на натриум и/или намалување на волуменот на течноста, како кај оние кои примаат високи дози на диуретици, во ретки случаи е можна појава на симптоматска хипотензија по воведувањето на терапијата со ВАЛ таблети. Недостатокот на натриум и/или на волуменот на течноста треба да се коригира пред почетокот на лекувањето со ВАЛ таблети, на пр. со намалување на дозата на диуретици.

Стеноза на бубрежната артерија

Кај болни со двострана стеноза на бубрежната артерија, или со стеноза на бубрежната артерија кај болни со еден бубрег, безбедноста на примената на ВАЛ таблетите не е утврдена.

Краткотрајната примена на ВАЛ таблетите кај дванаесет болни со реноваскуларна хипертензија заради еднострана стеноза на бубрежната артерија не предизвика значителни промени во бубрежната хемодинамика, серумскиот креатинин, ниту азотот од уреата во крвта (BUN *англ.* blood urea nitrogen). Но, бидејќи другите лекови, кои влијаат врз системот на ренин-ангиотензинот, можат да го зголемат нивото на уреата во крвта и серумскиот креатинин кај болни со еднострана стеноза на бубрежната артерија, се препорачува следење на бубрежната функција кога болните се лекуваат со валсартан.

Пресадување на бубрези

Моментално не постои искуства за безбедноста на примената на ВАЛ таблетите кај болни со неодамна пресаден бубрег.

Примарен хипералдостеронизам



Болните со примарен хипералдостеронизам не би требало да се лекуваат со ВАЛ таблети, бидејќи нивниот ренинангиотензин систем не е активиран.

Стеноза на аортниот и на митралниот залисток, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и при употребата на другите вазодилататори, потребна е посебна претпазливост кај болни со стеноза на аортниот или на митралниот залисток или со хипертрофична опструктивна кардиомиопатија (НОСМ – *англ. hypertrophic obstructive cardiomyopathy*).

Бременост

Примена на антагонисти на ангиотензин II рецепторот (АПРА – *англ. angiotensin II receptor antagonists*) не смее да се започне во текот на бременоста. Доколку продолжувањето на терапијата со АПРА не е неопходна, болните кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија која има утврден безбедносен профил за примена во бременоста. Кога бременоста ќе се утврди, лекувањето со АПРА треба веднаш да се прекине и ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија (видете ги поглавјата 4.3 и 4.6).

Неодамнешен инфаркт на миокардот

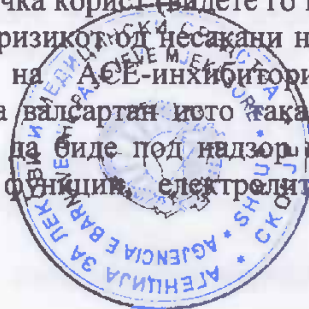
Со комбинација на каптоприл и на валсартан не е постигната дополнителна клиничка корист, а ризикот од несакани дејства се зголемил во однос на примената на секој лек одделно (видете ги поглавјата 4.2. и 5.1.). Затоа комбинација на валсартан и АСЕ-инхибитори не се препорачува.

Кај болни по инфаркт на миокардот неопходна е претпазливост на почетокот на лекувањето. Процената на состојбата на болниот по инфаркт на миокардот треба секогаш да вклучува и проценка на функцијата на бубрезите (видете го поглавјето 4.2).

Примената на ВАЛ таблетите кај болни по инфаркт на миокардот често резултира со намалување на крвниот притисок, но прекинувањето на терапијата заради континуирана симптоматска хипотензија главно не е потребно ако се следат упатствата за дозирање (видете го поглавјето 4.2).

Затајување на срцето

Ризикот од несакани дејства, особено хипотензија, хиперкалиемија и намалување на функцијата на бубрезите (вклучувајќи и акутно затајување на бубрезите), може да се зголеми кога ВАЛ се користи во комбинација со АСЕ-инхибитор. Кај болни со затајување на срцето, тројната комбинација на АСЕ-инхибитори, бета-блокатори и лекот ВАЛ не покажала никаква клиничка корист (видете го поглавјето 5.1). Оваа комбинација се чини дека го зголемува ризикот од несакани настани и затоа не се препорачува. Тројната комбинација на АСЕ-инхибитори, антагонисти на минералокортикоидните рецептори и на валсартан исто така не се препорачува. Користењето на тие комбинации треба да биде под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежните функции, електролитите и на крвниот притисок.



Потребна е претпазливост при започнување на терапија кај болни со затајување на срцето. Оценувањето на состојбата на болниот со затајување на срцето секогаш треба да вклучува процена на функцијата на бубрезите (видете го поглавјето 4.2).

Примената на лекот ВАЛ кај болни со затајување на срцето обично има за последица одредено намалување на крвниот притисок, но обично не е потребно да се прекине со терапијата заради континуирана симптоматска хипотензија под услов да се следат упатствата за дозирање (видете го поглавјето 4.2).

Кај болни чија бубрежна функција може да зависи од активната на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пр. болни со тешко конгестивно затајување на срцето), лекувањето со АСЕ инхибитори е поврзано со олигурија и/или прогресивна азотемија и во ретки случаи со акутно затајување на бубрезите и/или смрт. Бидејќи валсартан е блокатор на ангиотензин II рецепторот, не може да се исклучи дека примената на лекот ВАЛ може да биде поврзана со оштетување на бубрежната функција.

АСЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторот не смее да се применуваат истовремено кај болни со дијабетска нефропатија.

Ангиоедем во анамнеза

Ангиоедем, вклучувајќи и отекување на ларинксот и глотисот, кој предизвикал опструкција на респираторните патишта и/или отекување на лицето, усните, фаринксот и/или јазикот, пријавен е кај болни лекувани со валсартан; некои од овие болни искусиле ангиоедем со други лекови, вклучувајќи АСЕ-инхибитори. Примената на ВАЛ таблетите кај болни кај кои се развил ангиоедем треба веднаш да се прекине, а ВАЛ не смее повторно да се применува (видете го поглавјето 4.8.).

Други состојби кои го стимулираат системот ренин-ангиотензин (доза од 320 mg)

Кај болни чија бубрежна функција може да зависи од активната на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пр. болни со тешко конгестивно затајување на срцето), лекувањето со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим е поврзано со појава на олигурија и/или прогресивна азотемија, а во ретки случаи со акутно затајување на бубрезите и/или смрт. Бидејќи валсартанот е антагонист на ангиотензинот II, не може да се исклучи можноста од оштетување на функцијата на бубрезите при примена на валсартан.

Двојно блокирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС)

Постојат докази дека истовремената примена на АСЕ инхибиторите, блокаторите на ангиотензин II рецепторот или алискиренот го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите). Двојно блокирање на РААС со комбинирана примена на АСЕ инхибиторите, блокаторите на ангиотензин II рецепторот или на алискиренот затоа не се препорачува (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојно блокирање се смета за апсолутно потребна, смее да се спроведува само под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежните функции, електролитите и крвниот притисок.



АСЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторот не смее да се применуваат истовремено кај болни со дијабетска нефропатија.

Педијатриска популација

Оштетена функција на бубрезите

Примената кај педијатриски болни со клиренс на креатининот $<30 \text{ ml/min}$ и кај педијатриски болни на дијализа не била испитувана, затоа не се препорачува примена на валсартан кај тие болни. Не е потребно да се приспособува дозата за педијатриски болни со клиренс на креатининот $>30 \text{ ml/min}$ (видете ги поглавјата 4.2 и 5.2). Во текот на лекувањето со валсартан треба внимателно да се следи функцијата на бубрезите и калиумот во серумот. Тоа особено важи кога валсартанот се дава во присутност на други состојби (грозница, дехидрација) кои би можело да ја оштетат функцијата на бубрезите.

Оштетена функција на црниот дроб

Како и кај возрасни лица, ВАЛ е контраиндициран кај педијатриски болни со тешко оштетување на црниот дроб или со билијарна цироза и кај болни со холестаза (видете ги поглавјата 4.3 и 5.2). Клиничките искуства со валсартан кај педијатриските болни со благо до умерено оштетување на бубрезите се ограничени. Кај тие болни дозата не смее да биде поголема од 80 mg.

Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со недостаток на Лап-лактаза или со малапсорпција на гликоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

ВАЛ таблетите содржат натриум: Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по таблета, односно занемарливи количини на натриум.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) со антагонисти на рецептори на ангиотензин II, АСЕ инхибитори или алискирен

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем (РААС) со комбинирана примена на АСЕ инхибиторот, блокаторот на ангиотензин II рецепторот или со алискиренот е поврзана со поголема зачестеност на штетни настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите) во споредба со примена само на еден лек кој дејствува врз РААС (видете ги поглавјата 4.3, 4.4 и 5.1).

Не се препорачува истовремена примена

Литиум

Пријавено е реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и токсичност при истовремената примена на литиумот со инхибиторите на ангиотензин конвертирачки ензим или антагонист на ангиотензин II рецепторите, вклучувајќи го ВАЛ. Ако таквата комбинација е неопходна, се препорачува внимателно следење на нивото на литиум во серумот. Се претпоставува дека



опасноста од токсичност на литиумот може да биде дополнително зголемена ако се употреби диуретик.

Диуретици кои го штедат калиумот, надоместоци на калиум, замени за сол кои содржат калиум и други материи кои можат да го зголемат нивото на калиум
Ако во комбинација со валсартан се препишува лек кој влијае врз нивото на калиумот, се советува следење на нивото на калиум во плазмата.

Потребна е претпазливост кај истовремената употреба

Нестероидни антивоспалителни лекови (NSAID, англ. non-steroidal anti-inflammatory drugs), вклучувајќи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина (>3 g/ден) и неселективни NSAID

Ако антагонистите на ангиотензинот II се применуваат истовремено со NSAID, може да дојде до намалување на антихипертензивниот ефект. Освен тоа, истовремената примена на антагонистот на ангиотензинот II и на NSAID може да го зголеми ризикот од влошување на бубрежната функција и да доведе до пораст на калиумот во серумот. Затоа се препорачува контрола на бубрежната функција на почетокот на лекувањето, како и соодветна хидрација на болниот.

Трансмембрански преносници

In vitro податоците укажуваат дека валсартанот е супстрат на транспортерот на црниот дроб OATP1B1/OATP1B3 (органски анјонски транспортер IB1 и IB3) и на ефлуксниот MRP2 транспортер. Клиничкото значење на овој наод не е познато. Истовремената примена на инхибиторот на транспортерот (на пр. рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксниот транспортер (на пр. ритонавир) може да ја зголеми системската изложеност на валсартанот. Потребна е соодветна грижа на почетокот и на крајот од истовременото лекување со такви лекови.

Друго

Кај испитувањата на интеракции со валсартан не се најдени клинички значајни интеракции помеѓу валсартанот и следните материи: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

Педијатриска популација

Кај хипертензија кај деца и адолесценти, кај кои се чести бубрежни абнормалности во подлогата, се препорачува претпазливост при истовремената примена на валсартан и други материи кои го инхибираат ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем кој може да го зголеми нивото на калиумот во серумот. Треба внимателно да се следи функцијата на бубрезите и калиумот во серумот.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Примена на антагонисти на ангиотензин II рецепторот (АПРА – англ. ангиотензин II рецепторот) не се препорачува во текот на првото тримесечје од бременоста

(видете го поглавјето 4.4). Примената на AIIIRA е контраиндицирана во текот на второто и третото тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).

Епидемиолошкиот доказ за ризикот од тератогеност по изложеност на ACE-инхибитори во текот на првото тримесечје не е заклучен; меѓутоа, мал пораст на ризик не може да се исклучи. Со оглед дека нема податоци од контролирани епидемиолошки испитувања за ризикот при примена на AIIIRA, сличен ризик може да постои и за оваа група на лекови. Доколку продолжувањето на терапијата со AIIIRA не е неопходно, болните кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија која има утврден безбедносен профил за примена во бременост. Кога бременоста ќе се утврди, лекувањето со AIIIRA треба веднаш да се прекини и, ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на терапијата со AIIIRA во текот на второто и третото тримесечје од бременоста кај луѓето предизвикува фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, застој во осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (затајување на бубрезите, хипотензија, хиперкалемија) (видете го исто така и поглавјето 5.3).

Ако дошло до изложеност на AIIIRA од второто тримесечје од бременоста па натака, се советува ултразвучен преглед на функцијата на бубрезите и на черепот.

Деца на мајки кои употребувале AIIIRA треба внимателно да се следат заради можност од појава на хипотензија (видете ги исто така и поглавјата 4.3 и 4.4)

Доење

Бидејќи не се достапни информации за примена на валсартан во текот на доењето, ВАЛ во текот на доењето не се препорачува и се советува алтернативно лекување со подобро утврден безбедносен профил, особено при доење на новороденчиња или недоносени бебиња.

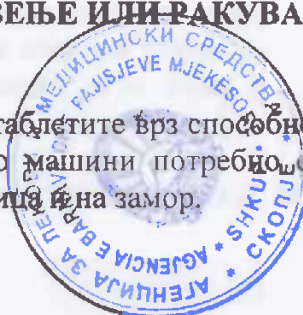
Плодност

Валсартан немал штетни ефекти врз репродуктивните својства на машки или женски стаорци при орални дози од најмногу 200 mg/kg/ден. Тоа е доза 6 пати поголема од највисоката препорачана доза за луѓе врз основа на mg/m^2 (калкулациите се работени со орална доза од 320 mg/ден и болни со телесна маса од 60 kg).

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Нема спроведени студии за ефектот на ВАЛ таблетите врз способноста за возење и работа со машини. При возење и работа со машини потребно е да се земе во предвид можна повремена појава на вртоглавица и на замор.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА



Во контролираните клинички испитувања вкупната инциденција на несакани дејства кај болни со хипертензија била споредлива со онаа на плацебо и во согласност со фармакологијата на валсартанот. Не е забележана поврзаност на инциденција на несакани дејства со дозата ниту со траењето на лекувањето, а не е забележана ни поврзаност со полот, возраста, ни расата.

Несакани дејства забележани во клиничките испитувања, несакани дејства забележани по ставање на лекот во промет, како и лабораториски наоди, наведени се подолу, поделени според органските системи.

Несаканите дејства се поделени според зачестеноста, при што први се наведени најчестите несакани дејства, на следен начин: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и многу ретко ($< 1/10\ 000$), непознато (зачестеноста не може да се процени од достапните податоци).

Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите дејства се наведени во низ кој опаѓа според сериозноста.

За сите несакани дејства забележани по ставање на лекот во промет, како и лабораториски наоди, не е можно да се одреди никаква зачестеност и затоа тие се наведуваат со зачестеност „непознато“.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
Непознато	Намалување на вредноста на хемоглобинот, намалување на вредноста на хематокритот, неутропенија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Непознато	Преосетливост вклучувајќи и серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	
Непознато	Зголемување на вредностите на калиумот во серумот, хипонатремија
Нарушувања на ушите и лавиринтот	
Помалку често	Вртоглавица
Васкуларни нарушувања	
Непознато	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Помалку често	Кашлица
Нарушувања на дигестивниот систем	
Помалку често	Болка во абдоменот
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	
Непознато	Пораст на вредноста на показателот на функцијата на црниот дроб вклучувајќи зголемени вредности на билирубинот во серумот
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Непознато	Ангиоедем, булезен дерматитис,

	исипување, јадеж
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	
Непознато	Миалгија
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	
Непознато	Затајување и оштетување на бубрезите, пораст на вредностите на креатининот во серумот
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	
Помалку често	Замор

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивниот ефект на валсартан бил проценет во две рандомизирани, двојно слепи клинички испитувања (после секое следело продолжување на испитувањето) како и во едно отворено испитување. Овие испитувања вклучиле 711 педијатриски пациенти на возраст од 6 до помалку од 18 години со или без хронична бубрежна болест (КББ), од кои 560 пациенти примиле валсартан. Со исклучок на изолирани гастроинтестинални нарушувања (како што се болки во стомакот, гадење, повраќање) и вртоглавица, не се утврдени релевантни разлики во видот, зачестеноста и сериозноста на несаканите реакции помеѓу безбедносниот профил за педијатриски пациенти на возраст од 6 до помалку од 18 години и профилот претходно забележан за возрасни пациенти.

Процената на неврокогнитивните функции и развојот на педијатриски болни на возраст од 6 до 16 години не откриле генерално клинички релевантно негативно влијание по лекувањето со валсартан во период до една година.

Спроведена е збирна анализа на 560 педијатриски хипертензивни пациенти (на возраст од 6 до 17 години) кои примиле монотерапија со валсартан ($n = 483$) или комбинација на антихипертензивна терапија која вклучува валсартан ($n = 77$). Од 560 пациенти, 85 (15,2%) имале КББ (основна GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Свкупно, 45 (8,0%) пациенти го прекинале испитувањето поради нежелни настани. Вкупно 111 (19,8%) пациенти забележале несакани дејства, од кои најчести биле главоболка (5,4%), вртоглавица (2,3%) и хиперкалиемија (2,3%). Кај пациенти со КББ, најчести несакани ефекти биле хиперкалиемија (12,9%), главоболка (7,1%), зголемување на креатининот во крвта (5,9%) и хипотензија (4,7%). Кај пациенти без КББ, најчести несакани ефекти биле главоболка (5,1%) и вртоглавица (2,7%). Несаканите реакции почесто биле пријавени кај пациенти кои примале валсартан во комбинација со други антихипертензивни лекови отколку само со валсартан.

Антихипертензивниот ефект на валсартан кај деца на возраст од 1 до помалку од 6 години проценет е во три рандомизирани, двојно слепи клинички испитувања (после секое од кои следеше продолжување на испитувањата). Во првото испитување кај 90 деца на возраст од 1 до помалку од 6 години, биле забележани

два смртна случаја и изолирани случаи на значително покачени трансаминази на црниот дроб. Овие случаи се случиле кај популација која имала значителни коморбидитети. Причинска врска со валсартан не е утврдена. Во следните две студии, во кои беа рандомизирани 202 деца на возраст од 1 до помалку од 6 години, немаше значително зголемување на вредностите на хепаталните трансаминази или смртни случаи со лекувањето со валсартан.

Во збирна анализа на две испитувања кај 202 хипертензивни деца (на возраст од 1 до помалку од 6 години), сите пациенти примиле монотерапија со валсартан во двојно слепиот период (исклучувајќи го периодот на укинување на плацебото). Од тоа, 186 пациенти продолжиле со терапија или во продолжената или отворената студија. Од 202 пациенти, 33 (16,3%) имале хронична бубрежна болест (почетен eGFR <90 ml/min). Во двојно слепиот период, двајца пациенти (1%) го прекинале испитувањето поради штетен настан, а во отвореното испитување или продолжениот период, четири пациенти (2,1%) ја прекинале студијата поради штетен настан. Во двојно слепиот период, 13 (7,0%) пациенти имале барем еден несакан настан. Најчести штетни настани биле повраќање $n = 3$ (1,6%) и дијареа $n = 2$ (1,1%). Еден штетен настан (дијареа) бил забележан во групата со хронично бубрежно заболување. Во отворениот период, 5,4% од пациентите (10/186) имале барем еден штетен настан. Најчестиот штетен настан бил намален апетит пријавен кај двајца пациенти (1,1%). И во периодот на двојно слепо и отворено испитување, забележана е хиперкалемија за еден пациент во секој период. Немало случаи на хипотензија или вртоглавица ниту во периодот двојно слепо испитување ниту во отвореното испитување.

Хиперкалемијата била почесто забележена кај деца и адолесценти на возраст од 6 до помалку од 18 години кои имале во подлога хронична болест на бубрезите.

Безбедносниот профил забележен во контролирани клинички испитувања кај возрасни болни по инфаркт на миокард и/или затајување на срцето се разликува од вкупниот безбедносен профил забележен кај хипертензивни болни.

Тоа може да биде поврзано со основната болест на болниот. Несакани дејства кои се јавувале кај болни по инфаркт на миокардот и/или затајување на срцето наведени се подолу:

По инфаркт на миокардот и/или затајување на срцето (испитувано само кај возрасни болни)

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
Непознато	Тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Непознато	Преосетливост вклучувајќи и серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	
Помалку често	Хиперкалемија
Непознато	Зголемување на вредностите на калиумот во серумот, хипонатремија

Нарушувања на нервниот систем	
Често	Вртоглавица и постурална вртоглавица
Помалку често	Синкопа, главоболка.
Нарушувања на ушите и лавиринтот	
Помалку често	Вртоглавица
Срцеви нарушувања	
Помалку често	Затајување на срцето
Васкуларни нарушувања	
Често	Хипотензија, ортостатска хипотензија
Непознато	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Помалку често	Кашлица
Нарушувања на дигестивниот систем	
Помалку често	Мачнина, пролив
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	
Непознато	Пораст на вредности на показателите на функцијата на црниот дроб
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Помалку често	Ангиедем
Непознато	Булозен дерматитис, исипување, јадеж
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	
Непознато	Миалгија
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	
Често	Затајување и оштетување на бубрезите
Помалку често	Акутно затајување на бубрезите, пораст на вредноста на креатининот во серумот
Непознато	Зголемување на вредностите на азот од уреата во крвта (BUN)
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	
Помалку често	Астенија, замор

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Предозирањето со валсартан може да резултира со изразена хипотензија, која може да доведе до намалување на нивото на свест, циркулациски колапс и/или шок.

Лекување

Терапевтските мерки зависат од времето и од видот и тежината на симптомите, при што е најважно да се стабилизира состојбата на циркулацијата.

Ако настапи хипотензија, болниот треба да легне на грб и да се коригира волуменот на крвта.

Валсартанот веројатно не може да се отстрани со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: антагонисти на ангиотензинот II, чисти
АТС ознака: C09CA03

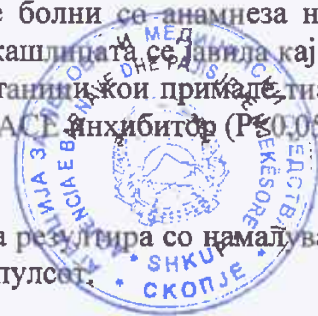
Валсартан е силен и специфичен антагонист на ангиотензин II (Ang II) рецепторот, ефикасен при орална примена. Дејствува селективно врз подвидот на рецепторот AT1 кој е одговорен за познатите ефекти на ангиотензинот II.

Зголемените нивоа на Ang II во плазмата, по блокада на AT1 рецепторот со валсартан, можат да го стимулираат неблокираниот AT2 рецептор, што, се чини дека дејствува како противтежа на влијанието на AT1 рецепторот. Валсартан не искажува парцијално агонистичко дејство врз AT1 рецепторот и има значајно поголем афинитет за AT1 рецепторот (околу 20 000 пати) отколку за AT2 рецепторот. Валсартанот не се врзува ниту ги блокира другите хормонски рецептори ниту јонските канали, за кои се знае дека се важни во кардиоваскуларната регулација.

Валсартанот не го инхибира ACE (познат и како кининаза II) која го претвора Ang I во Ang II и го разградува брадикининот. Бидејќи нема ефект врз ACE, ниту не го зголемува дејството на брадикининот ниту на супстанцата P, антагонистите на ангиотензинот II многу веројатно не можат да бидат поврзани со кашлица. Во клиничките испитувања во кои валсартанот се споредувал со ACE инхибиторот, зачестеноста на сува кашлица била значително помала ($P < 0,05$) кај болни лекувани со валсартан во однос на оние лекувани со ACE инхибитор (2,6% во однос на 7,9%). Во клиничко испитување во кое учествувале болни со анамнеза на сува кашлица во текот на лекувањето со ACE инхибитор, кашлицата се јавила кај 19,5% испитаници кои примале валсартан и кај 19,0% испитаници кои примале тиазиден диуретик, во однос на 68,5% испитаници лекувани со ACE инхибитор ($P < 0,05$).

Хипертензија

Примената на ВАЛ таблети кај болни со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок, без влијание врз фреквенцијата на пулсот.



Кај повеќето болни антихипертензивното дејство почнува во рамките на 2 часа по примената на поединечни орални дози, а максимално намалување на крвниот притисок се постигнува во рамките на 4-6 часа. Антихипертензивното дејство трае преку 24 часа по земената доза. При повторување на дозирањето, антихипертензивниот ефект сигурно се јавува во рамките на 2 седмици, а максималните ефекти се постигнуваат во рамките на 4 седмици и се одржуваат при долготрајна терапија. Во комбинација со хидрохлоротиазид се постигнува дополнително значајно намалување на крвниот притисок.

При ненадејно прекинување на лекувањето со валсартан немаше појава на повратна хипертензија ни други клинички несакани настани.

Кај хипертензивни болни со дијабетес тип 2 и микроалбуминурија, валсартанот го намалил излачувањето на албумин преку урината. Клиничкото испитување MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) го проценувало намалувањето на излачувањето на албумин преку урината предизвикано од валсартан (80-160 mg/еднаш дневно) во споредба со амлодипин (5-10 mg/еднаш дневно) кај 332 болни со дијабетес тип 2 (просечна возраст: 58 години; 265 мажи) со микроалбуминурија (валсартан: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; амлодипин: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), со нормален или зголемен крвен притисок и зачувана функција на бубрезите (креатинин во крвта $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Во 24. седмица излачувањето на албумин преку урината било намалено ($p < 0,001$) за 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 до -19,1) со валсартан и приближно 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 до 14,9) со амлодипин, и покрај сличните стапки на намалување на крвниот притисок во двете групи.

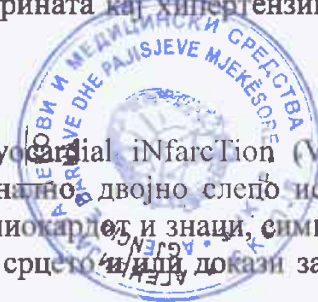
Клиничкото испитување Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) дополнително ја испитувало ефикасноста на валсартан при намалувањето на излачувањето на албумин преку урината кај 391 хипертензивни болни (крвен притисок = 150/88 mmHg) со дијабетес мелитус тип 2, албуминурија (просечна вредност = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) и зачувана функција на бубрезите (просечна вредност на креатинин во серумот = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$).

Болните се рандомизирани да примаат една од три дози на валсартан (160, 320 и 640 mg/еднаш дневно) и лекувани се 30 седмици. Целта на клиничкото испитување била да се одреди оптималната доза на валсартан за намалување на излачувањето на албумин преку урината кај хипертензивни болни со дијабетес мелитус тип 2. Во 30. седмица излачувањето на албумин преку урината е значајно намалено за 36% од почетната вредност со 160 mg валсартан (95% CI: 22 до 47%) и за 44% со 320 mg валсартан (95% CI: 31 до 54%).

Заклучено е дека 160-320 mg валсартан предизвикува клинички значајни намалувања на излачувањето на албумин преку урината кај хипертензивни болни со дијабетес мелитус тип 2.

Неодамнешен инфаркт на миокардот

Клиничкото испитување VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) било рандомизирано, контролирано, мултинационално двојно слепо испитување кое опфатило 14703 болни со акутен инфаркт на миокардот и знаци, симптоми или радиолошки докази за конгестивно затајување на срцето и/или докази за систолна



дисфункција на левиот вентрикул (изразена како ејекциона фракција $\leq 40\%$ мерено со радионуклидна вентрикулографија или $\leq 35\%$ мерено со ехокардиографија или вентрикуларна контрастна ангиографија). Болните се рандомизирани во рамките на 12 часа до 10 дена по појавата на симптоми на инфаркт на миокардот во група која примала валсартан, група која примала каптоприл или група која ги примала двата лека. Просечното траење на лекувањето изнесувало две години. Примарна цел на испитувањето било времето до смртта од која било причина.

Валсартанот се покажал еднакво делотворен како и каптоприлот при намалување на смртноста од која било причина по инфаркт на миокардот. Стапката на смртност од која било причина во сите три групи била слична и изнесувала 19,9% (валсартан), 19,5% (каптоприл) и 19,3% (валсартан + каптоприл). Со комбинирањето на валсартан со каптоприл не е постигната дополнителна корист во споредба само со каптоприл. Помеѓу валсартанот и каптоприлот немало разлика во стапката на смртност заради која било причина во однос на возраста, полот, расата, почетното лекување или основната болест. Валсартанот исто така се покажал делотворен при продолжување на времето до појава на смрт од кардиоваскуларни причини и во намалување на смртноста од кардиоваскуларни причини, како и во намалување на хоспитализацијата заради затајување на срцето и намалување на појава на повторен инфаркт на миокардот, застој на срцето заради кој било потребно оживување, како и мозочен удар без смртен резултат (секундарна обединета цел на испитувањето).

Безбедносниот профил на валсартанот бил изедначен со клиничката слика на болните лекувани по инфаркт на миокардот. Поврзано со функцијата на бубрезите, забележано е двојно зголемување на серумскиот креатинин кај 4,2% болни лекувани со валсартан, кај 4,8% болни лекувани со валсартан + каптоприл и кај 3,4% болни лекувани со каптоприл. Прекин на лекувањето заради разни видови нарушувања на функцијата на бубрезите се јавил кај 1,1% болни лекувани со валсартан, кај 1,3% болни лекувани со валсартан + каптоприл и кај 0,8% болни лекувани со каптоприл. Во процената на состојбата на болниот по инфаркт на миокардот треба да се вклучи и процена на функцијата на бубрезите.

Кога бета-блокаторот е применет заедно со комбинацијата на валсартан + каптоприл, само со валсартан или само со каптоприл, немаше разлика во стапката на смртност од која било причина, смртност поради кардиоваскуларни причини, како ни во морбидитетот. Без оглед на испитуваниот лек, стапката на смртност била пониска кај испитаници лекувани со бета-блокатор, што покажува дека порано познатата корист од примената на бета-блокатор кај таа популација на болни се покажала и во ова клиничко испитување.

Затајување на срцето

Val-HeFT било рандомизирано, контролирано, мултинационално клиничко испитување за дејството на валсартан, во споредба со плацебо, врз морбидитетот и морталитетот кај 5010 болни кои примале вообичаена терапија заради затајување на срцето од II степен (62%), од III степен (36%) и од IV степен (2%) според NYHA класификацијата, со ејекциона фракција на левиот вентрикул (LVEF, англ. left ventricular ejection fraction) $< 40\%$ и со внатрешен дијаметар на левиот вентрикул во

дијастолата (LVIDD, англ. left ventricular internal diastolic diameter) $>2,9$ cm/m². Почетното лекување опфаќало АСЕ-инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокатори (36%). Просечното време на следење изнесувало речиси две години. Просечна дневна доза на валсартан во Val-HeFT изнесувала 254 mg. Испитувањето имало две примарни цели: смртност од која било причина (времето до смртта на испитаникот) и обединети морталитет и морбидитет заради затајување на срцето (време до првото појавување на болеста), дефинирани како смрт, ненадејна смрт со оживување, хоспитализација заради затајување на срцето и интравенска примена на инотропен лек или вазодилататор во текот на четири или повеќе часа без хоспитализација.

Морталитет од која било причина бил сличен ($p=NS$) кај валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%) групата.

Примарната корист се манифестирала во намалување на ризикот за 27,5% (95% CI: 17 до 37%) за време до првата хоспитализација заради затајување на срцето (13,9% во однос на 18,5%). Кај болни кои примиле тројно комбинирано лекување со АСЕ-инхибитор, бета-блокатор и валсартан, резултатите, се чини, говореле во прилог на плацебото (обединетиот морталитет и морбидитет бил 21,9% во плацебо групата во однос на 25,4% во валсартан групата).

Во подгрупата на болни кои не примала АСЕ-инхибитор ($n=366$) користите врзани со морбидитет биле најголеми. Во таа подгрупа, морталитетот од која било причина бил значајно намален за валсартан во споредба со плацебо за 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% за валсартан во однос на 27,1% за плацебо), додека ризикот за обединет морталитет и морбидитет значајно е намален за 44% (24,9% за валсартан во однос на 42,5% за плацебо).

Кај болни кои примале АСЕ-инхибитор без бета-блокатор смртноста заради која било причина била слична ($p=NS$) кај валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%) групата. Обединетиот морталитет и морбидитет значајно е намален за 18,3% (95% CI: 8% до 28%) за валсартан во споредба со плацебо (31,0% во однос на 36,3%).

Во вкупната Val-HeFT популација, болните лекувани со валсартан во однос на плацебо, покажале значајно подобрување со оглед на степенот на болеста спрема NYHA, како и ублажување на знаците и симптомите на затајување на срцето, вклучувајќи и диспнеја, замор, едем и крепитации. Болните на валсартан, во однос на плацебо, имале подобар квалитет на живот, што е покажано во промена на резултатот на Minnesota скалата за квалитет на живот на болни со затајување на срцето (англ. Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) на крајот на испитувањето, во однос на почетните вредности. На крајот на испитувањето ејекционата фракција кај болни лекувани со валсартан била значајно зголемена, а LVIDD значајно намален според почетната вредност, во однос на плацебо.

Останато: двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем (РААС)

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (англ. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA

NEPHRON-D (анг. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитувала примената на комбинација на ACE инхибиторот со блокаторот на ангиотензин II рецепторот.

ONTARGET било испитување спроведено кај болни со кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест во анамнезата, или со шеќерна болест тип 2 со докази на оштетување на целните органи. VA Nephron-D било испитување спроведено кај болни со шеќерна болест тип 2 и дијабетичка нефропатија.

Тие испитувања не покажале никаков значаен поволен ефект на бубрежните и/или кардиоваскуларните резултати и смртност, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалемија, акутни повреди на бубрезите и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамички својства, тие резултати се релевантни и за други ACE инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторот.

ACE инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторот затоа не смее истовремено да се применуваат кај болни со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) било испитување осмислено за тестирање на користа од додавање на алискирен со стандардна терапија со ACE инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецепторот кај болни со шеќерна болест тип 2 и хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било предвремено прекинато заради зголемен ризик од штетни резултати. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар двете биле нумерички позачестени во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо, а штетни настани и сериозни штетни настани од значење (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо.

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивниот ефект на валсартанот е проценет во четири рандомизирани, двојно слепи клинички испитувања врз 561 педијатриски болни на возраст од 6 до 18 години и на 165 педијатриски болни на возраст од 1 до 6 години. Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем и дебелината биле најчести основни медицински состојби кои потенцијално придонеле за хипертензија кај деца вклучени во тие испитувања.

Клинички искуства кај деца на возраст од 6 и повеќе години

Во клиничкото испитување кое вклучувало 261 хипертензивни педијатриски болни на возраст од 6 до 16 години, болните со телесна тежина < 35 kg примале секојдневно таблети валсартан од 10, 40 или 80 mg (ниска, просечна и висока доза). На крајот од периодот од 2 седмици, валсартанот го намалил и систолниот и дијастолниот крвен притисок зависно од дозата. Генерално сите три дози на валсартан (ниска, просечна и висока) значајно го намалиле систолниот крвен притисок за 8, 10 односно 12 mm Hg од почетната вредност. Болните биле повторно

рандомизирани или на продолжување на примање на истата доза на валсартан или се префрлиле на плацебо. Кај болни кои продолжиле да примаат просечни и високи дози на валсартан, најнискиот крвен притисок бил -4 и -7 mm Hg понизок отколку кај болни кои примале плацебо. Кај болни кои примале ниска доза на валсартан, најнискиот систолен крвен притисок бил сличен со притисокот кај болни кои примале плацебо. Генерално, антихипертензивниот ефект на валсартан зависен од дозата бил доследен за сите демографски подгрупи.

Во другото клиничко испитување кое вклучувало 300 хипертензивни педијатриски болни на возраст од 6 до 18 години, подобните болни биле рандомизирани на земање на таблети на валсартан или еналаприл во текот на 12 седмици. Деца со телесна тежина помеѓу ≥ 18 kg и < 35 kg примале валсартан 80 mg или еналаприл 10 mg; деца со тежина помеѓу ≥ 35 kg и < 80 kg примале валсартан 160 mg или еналаприл 20 mg; деца со тежина ≥ 80 kg примале валсартан 320 mg или еналаприл 40 mg. Намалувањата во систолниот крвен притисок биле споредени кај болни кои примале валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mmHg) (p-вредност на неинфериорност $< 0,0001$). Доследни резултати биле забележани за дијастолниот крвен притисок со намалувања од 9,1 mmHg со валсартан и 8,5 mmHg со еналаприл.

Во третото, отворено клиничко испитување во кое учествувал 150 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 17 години, подобните пациенти (систолен крвен притисок ≥ 95 -ти перцентил за возраст, пол и висина) примале валсартан во текот на 18 месеци заради проценка на безбедноста и ефикасноста. Од 150 пациенти кои учествувале во оваа студија, 41 пациент истовремено примале и антихипертензивни лекови. Пациентите се дозирани врз основа на висината категорија за телесна маса за почетни дози и дози на одржување. Пациентите со телесна маса од ≥ 18 до < 35 kg, ≥ 35 до < 80 kg и ≥ 80 до < 160 kg добиле 40 mg, 80 mg и 160 mg, а дозите биле титрирани на 80 mg, 160 mg и 320 mg после една недела. Половина од испитаните пациенти (50,0%, n = 75) имале ХББ, од кои 29,3% (44) имале ХББ стадиум 2 (GFR 60-89 ml/min / 1,73 m²) или стадиум 3 (GFR 30-59 ml/min / 1,73 m²). Средните вредности на намалување на систолниот крвен притисок биле 14,9 mmHg кај сите пациенти (основна вредност 133,5 mmHg), 18,4 mmHg кај пациенти со ХББ (основна вредност 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg кај пациенти без ХББ (основна вредност 135,1 mmHg). Процентот на пациенти кои постигнале целосна контрола на крвниот притисок (систолен и дијастолен крвен притисок < 95 перцентил) бил исто повисок во групата ХББ (79,5%) во споредба со групата без ХББ (72,2%).

Клинички искуства кај деца под 6 години старост

Две клинички испитувања биле спроведени кај болни на возраст од 1 до 6 години, со 90 односно 75 болни. Немало деца помлади од една година вклучени во испитувањето. Во првото испитување потврдена е делотворноста на валсартан во споредба со плацебо, но не е покажан одговорот на дозата. Во другото испитување повисоките дози на валсартан биле поврзани со поголеми намалувања на крвниот притисок, но трендот на одговорот на дозата не ја постигнал статистичката значајност и терапевтската разлика во споредба со плацебо не била значајна.

Заради тие недоследности валсартан не се препорачува во оваа старосна група (видете го поглавјето 4.8).

Европската агенција за лекови ја укина обврската за поднесување на резултати од испитувањата со валсартан во сите подгрупи на педијатриска популација со затајување на срцето и затајување на срцето по неодамнешен инфаркт на миокардот. Видете го поглавјето 4.2 за информации за примената кај педијатриската популација.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

По орална примена само на валсартан, максималните концентрации на валсартан во плазмата се постигнуваат во рамките на 2-4 часа со таблети и во рамките на 1-2 часа со раствор. Просечната апсолутна биорасположивост изнесува 23% за таблетите, односно 39% за растворот. Храната ја намалува изложеноста (мерено со помош на AUC) на валсартан за околу 40% и максималната концентрација во плазмата ($C_{\max}$) за околу 50%, иако концентрациите на валсартан во плазмата околу 8 h по дозирање се слични во групата која земала храна и групата која била на гладно.

Меѓутоа, наведеното намалување на AUC не е проследено со клинички значајно намалување на терапевтскиот ефект, па затоа валсартан може да се дава со храна или без неа.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на валсартан во состојба на динамичка рамнотежа по интравенска примена изнесува околу 17 L, што упатува на тоа дека валсартанот не се распределува во голема мерка во ткивата. Валсартанот во голема мерка се врзува на серумските протеини (94-97%), главно за серумскиот албумин.

Биотрансформација

Валсартанот не се трансформира во голема мерка, бидејќи само 20% од дозата може да се најде во форма на метаболити. Во плазмата е најден хидроксиметаболит во ниска концентрација (помалку од 10% AUC на валсартан). Тој метаболит не е фармаколошки активен.

Елиминација

Валсартанот покажува мултиекспоненцијална кинетика на распаѓање ($t_{1/2\alpha} < 1$ h, а $t_{1/2\beta}$ околу 9 часа). Валсартанот првенствено се отстранува преку жолчката во столицата (око 83% од дозата) и преку бубрезите во урината (око 13% од дозата), главно како непроменет лек. По интравенска примена, клиренсот на валсартан од плазмата изнесува околу 2 l/h, додека неговиот бубрежен клиренс е 0,62 l/h (околу 30% од вкупниот клиренс). Полувремето на живот на валсартанот е 6 часа.

Кај болни со затајување на срцето

Просечното време на постигнување на максималната концентрација и полувремето на елиминација на валсартан кај болни со затајување на срцето се слични со оние забележани кај здрави доброволци. Вредностите на AUC и $C_{\max}$ на валсартанот



речиси се пропорционални со порастот на дозата во клиничкиот опсег на дозирање (40 до 160 mg двапати на ден).

Просечниот фактор на акумулација изнесува околу 1,7. Привидниот клиренс на валсартанот по орална примена изнесува приближно 4,5 L/h. Возраста не влијае врз привидниот клиренс кај болни со затајување на срцето.

Посебни популации

Постари болни

Системската изложеност на валсартан кај некои постари испитаници била нешто повисока отколку кај помлади; меѓутоа, тоа немало никакво клиничко значење.

Оштетена функција на бубрезите

Како што се очекува и кога станува збор за супстанција чиј бубрежен клиренс изнесува само 30% од вкупниот клиренс од плазмата, не е забележана корелација помеѓу функцијата на бубрезите и системската изложеност на валсартан. Затоа кај болни со оштетена функција на бубрезите (со клиренс на креатининот ≥ 10 ml/min) дозата не треба да се приспособува. Моментално не постои искуство за безбедна примена кај болни со клиренс на креатининот < 10 ml/min, како ни кај болни на дијализа, па затоа валсартан треба внимателно да се применува кај тие болни (видете ги поглавјата 4.2 и 4.4).

Валсартанот во голема мерка се врзува за белковините на плазмата, па не е веројатно дека може да се отстрани со дијализа.

Оштетување на црниот дроб

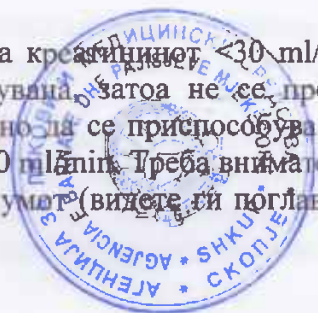
Приближно 70% од апсорбираната доза се отстранува преку жолчката, главно во непроменета форма. Валсартан значајно не се метаболизира. Кај болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб забележано е дека изложеноста (AUC) двојно се зголемила во споредба со здрави доброволци. Меѓутоа, не е забележана корелација помеѓу концентрацијата на валсартан во плазмата и степенот на нарушување на функцијата на црниот дроб. Валсартанот не е испитуван кај болни со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб (видете ги поглавјата 4.2., 4.3. и 4.4.).

Педијатриска популација

При испитување на 26 педијатриски хипертензивни болни (на возраст од 1 до 16 години) кои добиле една доза на суспензија на валсартан (просечна доза: 0,9 до 2 mg/kg, со најголема доза од 80 mg), клиренсот (литар/h/kg) на валсартанот бил споредлив во старосен опсег од 1 до 16 години и сличен на клиренсот кај возрасни лица кои ја примаат истата формулација (видете ја информацијата за апсорпција во делот 5.2).

Оштетена функција на бубрезите

Примената кај педијатриски болни со клиренс на креатининот < 30 ml/min и кај педијатриски болни на дијализа не била испитувана, затоа не се препорачува примена на валсартан кај тие болни. Не е потребно да се приспособува дозата за педијатриски болни со клиренс на креатининот ≥ 30 ml/min. Треба внимателно да се следи функцијата на бубрезите и калиумот во серумот (видете ги поглавјата 4.2 и 4.4).



5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, токсичноста на повторените дози, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал, репродуктивна и развојна токсичност.

Кај стаорци дозите токсични за мајката (600 mg/kg/ден) во текот на последните денови на гестацијата и лактацијата резултирале со намалено преживување, намалено добивање на телесна тежина и одложен развој (одвојување на ушната школка и отворање ушниот канал) кај потомците (видете го поглавјето 4.6). Тие дози кај стаорци (600 mg/kg/ден) приближно се 18 пати поголеми од највисоката препорачана доза кај луѓе врз основа на mg/m² (калкулациите се изработени со орална доза од 320 mg/ден и болни со телесна маса од 60 kg).

При претклинички испитувања за безбедноста на примената, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна тежина) кај стаорци предизвикале намалување на показателите кои се однесуваат на црвените крвни зрнца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), а било и знаци на промена на бубрежната хемодинамика (малку зголемена вредност на уреата во плазмата, хиперплазија на бубрежните канали и базофилија кај мажјаци). Тие дози кај стаорци (200 и 600 mg/kg/ден) приближно се 6 и 18 пати поголеми од највисоките препорачани дози кај луѓе врз основа на mg/m² (калкулациите се изработени со орална доза од 320 mg/ден и болни со телесна маса од 60 kg).

Кај зелени мајмуни при слични дози забележани се слични промени, иако биле потешки, особено оние кај бубрезите, каде што прераснале во нефропатија, при што пораснале и вредностите на уреа и на креатинин.

Кај двата вида на експериментални животни е забележана и хипертрофија на јукстагломеруларните клетки на бубрезите. Се смета дека сите тие промени биле последица од фармаколошкото дејство на валсартанот, кој предизвикува продолжена хипотензија, особено кај зелените мајмуни. При терапевтски дози на валсартан кои се применуваат кај луѓе, изгледа дека хипертрофијата на јукстагломеруларните клетки на бубрезите нема никакво значење.

Педијатриска популација

Секојдневната примена на орална доза на валсартан кај неонатални/јувенилни стаорци (од 7. до 70. ден по окотувањето) во дози од 1 mg/kg/ден (околу 10-35% од најголемата препорачана педијатриска доза од 4 mg/kg/ден врз основа на системската изложеност) предизвикала трајно, неповратно оштетување на бубрезите.

Горе споменатите ефекти претставуваат очекуван претеран фармаколошки ефект на инхибиторот на ангиотензин-конвертирачкиот ензим и блокаторот тип 1 на ангиотензин II рецепторите; такви ефекти се забележани ако стаорците примаат терапија во текот на првите 13 дена од животот. Тој период се поклопува со 36. седмица од гестацијата кај луѓе, што повремено би можело да се продолжи до 44.

седмица по зачнувањето кај луѓе. При испитувањата на валсартан јуvenilните стаорци примале дози до 70. ден па не можат да се исклучат ефектите врз созревањето на бубрезите (4-6 седмици по окотувањето). Функционалното созревање на бубрезите е траен процес во првата година на животот кај луѓето. Како последица на тоа, клиничката релевантност кај деца со старост <1 година не може да се исклучи, додека претклиничките податоци не упатуваат на безбедносен проблем за деца постари од една година.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро:

лактоза монохидрат
целулоза, микрокристална
кармелозанатриум, вмрежена
повидон
талк
магнезиум стеарат
силициум-диоксид, колоиден, безводен

Филм-обвивка:

поли(винилен алкохол)
талк
титаниум диоксид (E171)
макрогол 3350
лецитин
железо оксид, црвен (E172)
железо оксид, жолт (E172)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е познато.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 30°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

ВАЛ 80 mg филм-обложени таблети:

28 (1x28) таблети во PVC/PE/PVDC//Al блистер.

ВАЛ 160 mg филм-обложени таблети:

28 (2x14) таблети во PVC/PE/PVDC//Al блистер.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

- / -



7. **НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска
8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
ВАЛ 80 mg филм-обложени таблети: 11-21240/1
ВАЛ 160 mg филм-обложени таблети: 11-21241/1
9. **ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
ВАЛ 80 mg филм-обложени таблети: 22.12.2020
ВАЛ 160 mg филм-обложени таблети: 22.12.2020
10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Јануари 2023 година.

