

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

WALZERA®/BALZERA 40 mg филм-обложени таблети
WALZERA®/BALZERA 80 mg филм-обложени таблети
WALZERA®/BALZERA 160 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Валзера 40 mg филм-обложени таблети
Една филм-обложена таблета содржи 40 mg валсартан.
Валзера 80 mg филм-обложени таблети
Една филм-обложена таблета содржи 80 mg валсартан.
Валзера 160 mg филм-обложени таблети
Една филм-обложена таблета содржи 160 mg валсартан.

За целосна листа на ексципиенти, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Валзера 40 mg филм-обложени таблети: жолти, биконвексни, филм-обложени таблети со форма на капсула, со втисната ознака „40“ од едната страна на таблетата и со пресечна линија на другата страна.
Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Валзера 80 mg филм-обложени таблети: розови, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со втисната ознака „80“ на едната страна на таблетата и со пресечна линија на другата страна.
Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Валзера 160 mg филм-обложени таблети: жолти, биконвексни, филм-обложени таблети со форма на капсула, со втисната ознака „160“ од едната страна на таблетата и со пресечна линија на другата страна.
Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија

Валзера 40 mg филм-обложени таблети

Терапија на хипертензија кај деца и кај адолесценти на возраст од 6 до 18 години (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Валзера 80 mg и 160 mg филм-обложени таблети

Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни, кај деца и кај адолесценти на возраст од 6 до 18 години (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



Неодамнешен миокарден инфаркт

Терапија на клинички стабилни пациенти со симптоматска срцева слабост или со асимптоматска систолна дисфункција на левата комора по неодамнешен (12 часа до 10 дена) миокарден инфаркт (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Срцева слабост

Терапија на возрасни пациенти со симптоматска срцева слабост кога инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ) не се поднесуваат или кај пациенти со интолеранција на бета-блокатори како додатна терапија на терапијата со АКЕ-инхибитори кога антагонистите на минералокортикоидните рецептори не може да се користат (видете ги деловите 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Хипертензија

Препорачаната почетна доза на Валзера е 80 mg, еднаш дневно. Антихипертензивниот ефект се јавува околу 2 недели по почетокот на третманот, а максималниот ефект од третманот се постигнува по 4 недели. Кај пациентите чиј крвен притисок не е соодветно регулиран, дозата може да се зголеми до 160 mg, а максималната дозволена доза е 320 mg.

Валзера може да се дава со други антихипертензивни лекови (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Додавање диуретик како што е хидрохлоротиазидот уште повеќе ќе ја намали хипертензијата кај овие пациенти.

Неодамнешен миокарден инфаркт

Кај клинички стабилните пациенти терапијата може да се започне 12 часа по миокардниот инфаркт. По иницијалната доза од 20 mg, двапати дневно, дозата валсартан треба постепено да се зголемува во следните неколку недели до доза од 40 mg, 80 mg и од 160 mg, двапати дневно. Почетната доза се добива од таблетата од 40 mg која може да се подели на два еднакви дела. Целната максимална доза е 160 mg, двапати дневно. Вобичаено, се препорачува дозата од 80 mg, двапати дневно, да се постигне за две недели по почетокот на третманот, а максималната целна доза од 160 mg, двапати дневно, да се постигне за три месеци по започнувањето на третманот, во зависност од тоа како пациентот реагира на терапијата. Доколку се јави симптоматска хипотензија или ренална дисфункција, треба да се земе предвид намалување на дозата.

Валсартан може да се употребува кај пациенти кои се лекувани со друга терапија која се користи по прележан миокарден инфаркт, на пр. тромболитици, ацетилсалицилна киселина, бета-блокатори, статини и диуретици. Комбинацијата со АКЕ-инхибитор не се препорачува (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Евалуацијата на пациентите по прележан инфаркт секогаш треба да вклучува проценка на бубрежната функција.

Срцева слабост

Препорачаната иницијална доза за валсартан е 40 mg, двапати дневно. Зголемувањето на дозата до 80 mg и до 160 mg, двапати дневно, треба да се прави во интервали од најмалку две недели до највисоката доза, во зависност од тоа како пациентот реагира на терапијата. Треба да се земе предвид намалување на дозата на диуретиците кои се даваат истовремено. Максималната дневна доза која била употребена во клиничките испитувања е 320 mg, во поделени дози. Валсартан може да се дава со други лекови за срцева слабост. Сепак, комбинацијата на АКЕ-инхибитор, валсартан и бета-блокатор или диуретици кои штетат калиум не се препорачува (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Евалуацијата на пациентите со срцева слабост секогаш треба да вклучува проценка на бубрежната функција.



Додатни информации за посебни групи пациенти

Постари пациенти

Не е потребно приспособување на дозата кај постарите пациенти.

Нарушување на функцијата на бубрезите

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс $> 10 \text{ ml/min}$ (видете го делот дел 4.4 и 5.2).

Нарушување на функцијата на хепарот

Валзера е контраиндицирана кај пациенти со тешко нарушување на хепаталната функција, со билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.2). Кај пациенти со благо до умерено нарушување на функцијата на хепарот без холестаза, дозата валсартан не треба да надминува 80 mg.

Педијатриска популација

Педијатриска хипертензија

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години

Почетната доза е 40 mg еднаш дневно кај деца со тежина под 35 kg и 80 mg еднаш дневно кај оние кои имаат 35 kg и повеќе. Дозата треба да се приспособи во согласност со вредностите на крвниот притисок. За максимални дози кои се испитувани во клиничките студии погледнете ја табелата подолу.

Повисоки дози од оние кои се наведени не се испитувани и затоа не се препорачуваат.

Тежина	Максимална доза испитувана во клиничките студии
$\geq 18 \text{ kg}$ до $< 35 \text{ kg}$	80 mg
$\geq 35 \text{ kg}$ до $< 80 \text{ kg}$	160 mg
$\geq 80 \text{ kg}$ до $\leq 160 \text{ kg}$	320 mg

Деца помлади од 6 години

Достапните податоци се наведени во деловите 4.8, 5.1 и 5.2. Меѓутоа, безбедноста и ефикасноста на валсартан кај деца на возраст од 1 до 6 години не се утврдени.

Употреба кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години со нарушување на функцијата на бубрезите

Употреба кај педијатриски пациенти со клиренс на креатининот $< 30 \text{ ml/min}$, кај педијатриски пациенти кои се на дијализа не е испитувана, заради тоа употребата на валсартан не се препорачува кај овие пациенти. Не е потребно приспособување на дозата кај педијатриски пациенти со клиренс на креатининот $> 30 \text{ ml/min}$. Треба внимателно да се следи реналната функција и вредностите на калиумот во серумот (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Употреба кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години со нарушување на функцијата на хепарот

Како и кај возрасните, валсартан е контраиндициран кај педијатриски пациенти со тешко оштетување на функцијата на хепарот, со билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.2). Постои ограничено клиничко искуство за примена на валсартан кај педијатриски пациенти со благо до умерено нарушување на функцијата на хепарот. Кај овие пациенти дозата валсартан не смее да надмине 80 mg.



Срцева инсуфициенција и неодамнешен миокарден инфаркт кај педијатриски пациенти
Валзера не се препорачува за лекување срцева инсуфициенција или неодамнешен миокарден инфаркт кај деца и кај адолесценти помлади од 18 години заради недостиг на податоци за безбедност и за ефикасност.

Начин на употреба

Валзера може да се зема независно од оброците, со вода.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Тешка хепатална инсуфициенција, билијарна цироза и холестаза.
- Втор и трет триместар на бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6).
- Истовремена примена на лекот Валзера со лекови кои содржат алискирен кај пациентите со дијабетес мелитус или со оштетување на реналната функција ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хиперкалиемија

Лекот не треба да се користи истовремено со калиумови суплементи, диуретици кои го штедат калиумот, замени за сол кои содржат калиум или со други супстанции кои може да го зголемат нивото на калиум во организмот (хепарин итн). Нивото на калиум во серумот треба соодветно да се мониторира.

Нарушување на функцијата на бубрезите

Поради тоа што не се достапни податоци за безбедноста на употребата кај пациентите со креатинин клиренс $< 10 \text{ ml/min}$ и кај пациентите кои се на дијализа, валсартанот треба да се употребува со претпазливост кај овие пациенти. Не е потребно приспособување на дозата кај возрасни пациенти со креатинин клиренс $> 10 \text{ ml/min}$ (видете ги деловите 4.2 и 5.2).

Нарушување на функцијата на хепарот

Кај пациенти со благо до умерено нарушување на хепаталната функција без холестаза, Валзера треба да се употребува со претпазливост (видете ги деловите 4.2 и 5.2).

Пациенти со хипонатриемија и/или со хиповолемија

Кај пациентите со тешка хипонатриемија и/или со хиповолемија, како што се пациентите кои примаат високи дози диуретици, по започнување на терапијата со валсартан во ретки случаи може да се јави симптоматска хипотензија. Затоа, хипонатриемијата и хиповолемијата треба да бидат коригирани пред започнувањето на терапијата со валсартан, на пример, преку намалување на дозата на диуретикот.

Стеноза на реналната артерија

Кај пациентите со билатерална стеноза на реналната артерија или со стеноза на реналната артерија кога пациентот има еден бубрег, не е утврдена безбедноста на употребата на валсартанот.

Краткотрајната употреба на валсартанот кај дванаесет пациенти со реноваскуларна хипертензија како резултат на унилатерална стеноза на реналната артерија не довела до значајни промени во реналната хемодинамика, серумскиот креатинин или во уреата во крвта. Сепак, поради тоа што други агенси кои делуваат на системот ренин-ангиотензин може да доведат до зголемување на уреата во крвта и на серумскиот креатинин кај пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија, се препорачува следење на функцијата на бубрезите додека пациентите се на терапија со валсартан.



Трансплантација на бубрези

Не се достапни податоци за безбедноста на примената на валсартан кај пациенти кои неодамна имале трансплантација на бубрег.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да земаат валсартан бидејќи кај нив не е активен системот ренин-ангиотензин.

Аортна и митрална стеноза, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и при примената на други вазодилаторни лекови, кај пациентите со аортна и со митрална стеноза или со опструктивна хипертрофична кардиомиопатија, потребна е посебна претпазливост.

Бременост

Употребата на антагонистите на рецепторите за ангиотензин II не треба да се започнува за време на бременоста. Освен ако продолжувањето на терапијата со антагонистите на рецепторите за ангиотензин II не се смета за неопходна, кај пациентите кои планираат да забременат оваа терапија треба да се замени со друга антихипертензивна терапија која има познат безбедносен профил за употреба во тек на бременост. Кога ќе се потврди бременост, терапијата со антагонисти на рецепторите за ангиотензин II треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се започне алтернативна терапија (видете ги деловите 4.3 и 4.6).

Неодамнешен миокарден инфаркт

Комбинацијата на каптоприл и валсартан не покажала дополнителна клиничка корист. Напротив – ризикот за појава на несакани дејства бил поголем во споредба со ризикот кој е асоциран со употребата на овие лекови како монотерапија (видете ги деловите 4.2 и 5.1). Затоа комбинацијата на валсартан со АКЕ-инхибитор не се препорачува. Неопходна е претпазливост при започнување на терапијата кај пациентите кои неодамна имале миокарден инфаркт. Евалуацијата на пациентите со неодамнешен миокарден инфаркт треба секогаш да вклучува проценка на функцијата на бубрезите (видете го делот 4.2). Употребата на валсартан кај пациенти по доживеан миокарден инфаркт често резултира со одредено намалување на крвниот притисок, но вообичаено нема потреба од прекин на терапијата поради континуирана симптоматска хипотензија, доколку се следат препораките за дозирање на лекот (видете го делот 4.2).

Срцева слабост

Ризикот од несакани дејства, особено од хипотензија, хиперкалиемија и од намалена функција на бубрезите (вклучувајќи акутна инсуфицијенција на бубрезите), може да се зголеми кога Валзера се користи во комбинација со АКЕ-инхибитор. Кај пациентите со срцева слабост тројната комбинација АКЕ-инхибитор, бета-блокатор и валсартан не покажала никаква клиничка полза (видете го делот 5.1). Се смета дека оваа комбинација го зголемува ризикот од штетни појави и поради тоа не се препорачува. Тројната комбинација АКЕ-инхибитор, антагонисти на минералокортикоидните рецептори и валсартан исто така не се препорачува. Примената на овие комбинации треба да биде под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежна функција, електролитите и крвниот притисок. Кај пациентите со срцева слабост потребно е внимание при започнување на терапијата. Проценување на состојбата на пациентот со срцева слабост секогаш мора да опфаќа проценка на бубрежната функција (видете го делот 4.2). Примена на лекот Валзера кај пациентите со срцева слабост обично резултира со одредено намалување на крвниот притисок, но обично не е потребно терапијата да се прекине заради континуирана симптоматска хипотензија под услов да се следи упатството за дозирање (видете го делот 4.2). Кај пациентите чија бубрежна функција може да зависи од активност на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (на пр. кај пациентите со тешка конгестивна срцева слабост), лекување со АКЕ-инхибитори било поврзано со олигурија и/или со прогресивна азотемија, а во ретки случаи и со акутна инсуфицијенција на бубрезите и/или со смрт. Бидејќи валсартан е блокатор на рецепторите на ангиотензин II, не може да се исклучи фактот дека примена на лекот Валзера

може да биде поврзана со оштетување на бубрежната функција. АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II не смее да се применуваат истовремено кај пациенти со дијабетичка нефропатија.

Анамнеза за ангиоедем во минатото

Кај пациенти кои биле лекувани со валсартан бил пријавен ангиоедем (вклучувајќи и отекување на ларинксот и на глотисот) кој доведува до опструкција на дишните патишта и/или до отекување на лицето, усните, фаринксот и/или на јазикот. Некои од овие пациенти претходно имале ангиоедем при земање други лекови вклучувајќи и АКЕ-инхибитори. Кај пациентите кај кои ќе се појави ангиоедем, земањето Валзера треба веднаш да се прекине и Валзера не треба повторно да се дава кај овие пациенти (видете го делот 4.8).

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Постојат докази дека истовремената примена на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторите на ангиотензин II или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и од намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна инсуфициенција на бубрезите). Затоа не се препорачува двојна блокада на РААС со комбинирана примена на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторите на ангиотензин II или алискирен (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно нужна, смее да се спроведе само под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и на крвниот притисок. АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II не треба да се употребуваат истовремено кај пациентите со дијабетичка нефропатија.

Педијатриска популација

Нарушување на реналната функција

Употреба кај педијатриски пациенти со клиренс на креатининот $< 30 \text{ ml/min}$ и педијатриски пациенти кои се на дијализа не е испитувана, и затоа употребата на валсартан кај овие пациенти не се препорачува. Не е потребно приспособување на дозата кај педијатриските пациенти со клиренс на креатининот $> 30 \text{ ml/min}$ (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Треба внимателно да се следи реналната функција и калиумот во серумот во текот на терапијата со валсартан. Ова пред сè се однесува на примената на валсартан кога се присутни и други состојки кои можат да ја загрозат реналната функција (температура, дехидрираност).

Нарушување на функцијата на хепарот

Како и кај возрасните, валсартан е контраиндициран кај педијатриските пациенти со тешко оштетување на функцијата на хепарот, со билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (видете ги деловите 4.3 и 5.2). Постои само ограничено клиничко искуство со примена на валсартан кај педијатриските пациенти со благо до умерено оштетување на хепарот. Кај овие пациенти дозата валсартан не смее да надмине 80 mg.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) со блокатори на рецепторите за ангиотензин II, АКЕ-инхибитори или со алискирен

Податоци од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) со комбинираната примена на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторите на ангиотензин II или алискирен е поврзана со поголема зачестеност на несаканите дејства како што се хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна инсуфициенција на бубрезите) во споредба со примена на само еден лек кој дејствува на РААС (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

Истовремена употреба која не се препорачува

Литиум

Пријавено е реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиумот во серумот и на неговата токсичност при истовремена употреба со АКЕ-инхибитори или со антиагонисти на



ангиотензински рецептори, вклучувајќи го и лекот Валзера. Ако комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на концентрацијата на литиум во серумот. Ако исто така се користи диуретик, ризикот од токсичност на литиум веројатно може да се зголеми уште повеќе.

Диуретици што штетат калиум, додатоци во исхраната што содржат калиум, замени за сол што содржат калиум или други супстанции коишто може да го зголемат нивото на калиум
Ако е неопходен лек којшто влијае на концентрацијата на калиумот за време на терапијата со валсартан, се препорачува следење на нивото на калиум.

Неопходно е внимание при истовремена употреба

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи селективни инхибитори на COX-2 (ацетилсалицилна киселина > 3 g дневно) и неселективни НСАИЛ

Кога антагонистите на ангиотензин II се употребуваат истовремено со НСАИЛ, може да настане намалување на антихипертензивниот ефект. Исто така, оваа комбинација може да доведе до зголемен ризик за влошување на бубрежната функција и до зголемување на нивото на калиумот во серумот. Затоа се препорачува следење на бубрежната функција на почетокот на третманот, како и соодветна хидратација на пациентот.

Транспортери (носачи)

Податоците *in vitro* покажуваат дека валсартан е супстрат на хепатален „uptake“ транспортер OATP1B1/OATP1B3 и хепатален „efflux“ MRP2 транспортер. Клиничкото значење на овој наод не е познато. Истовремената употреба на инхибитори на „uptake“ транспортер (на пр. рифампин, циклоспорин) или на „efflux“ транспортер (на пр. ритонавир) може да ја зголеми системската изложеност на валсаран. Особено внимание е потребно при започнување и при прекинување на истовремената употреба на овие лекови.

Други лекови

Во студиите за интеракции со валсартан не се утврдени интеракции со клиничко значење меѓу валсартанот и следните супстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, ателолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

Педијатриска популација

Кај деца и кај адолесценти со хипертензија, кај кои постоечки нарушувања на реналната функција се чести, се советува претпазливост кога валсартан се употребува истовремено со други супстанции кои го инхибираат системот ренин-ангиотензин-алдостерон, што може да го зголеми калиумот во серумот. Внимателно треба да се следи реналната функција и концентрациите на калиум во серумот.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Употребата на антагонистите на рецепторите за ангиотензин II не се препорачува за време на првиот триместар од бременоста (видете го делот 4.4). Употребата на антагонистите на рецепторите на ангиотензин II е контраиндицирана за време на вториот и на третиот триместар од бременоста (видете го делот 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази за тератогеност на АКЕ-инхибиторите при нивната употреба за време на првиот триместар од бременоста не се убедливи, но не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Иако нема податоци од контролирани епидемиолошки студии за ризикот асоциран со употребата на антагонистите на рецепторите за ангиотензин II, сличен ризик може да постои и за оваа група лекови. Освен ако континуираната терапија со антагонистите на рецепторите на ангиотензин II не се смета за неопходна, пациентките кои планираат да забременат треба да ја заменат оваа терапија со друга антихипертензивна терапија која има утврден безбедносен профил за употреба во тек на бременост. Кога ќе се



дијагностицира бременост, терапијата со антагонистите на рецепторите на ангиотензин II треба веднаш да се прекине и да се започне со алтернативна терапија.

Земањето на овој лек во вториот и во третиот триместар од бременоста може да резултира со фетотоксични последици (намалена ренална функција, олигохидрамнион, неправилности во осификација на черепот) и со неонатални токсични ефекти (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалиемија) (видете го делот 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ).

Доколку се употребувале овие лекови по вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучна контрола на бубрежната функција и на черепот.

Доенчињата чии мајки земале вакви лекови треба да се набљудуваат заради можна појава на хипотензија (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Доене

Бидејќи нема доволно информации за употребата на валсартан за време на доенењето, неговата употреба не се препорачува. Се препорачува доилките да користат алтернативни антихипертензивни лекови коишто имаат сигурен безбедносен профил за доенчето, особено кога се дои новороденче или прерано родено бебе.

Плодност

Валсартанот во дози до 200 mg/kg дневно земен перорално не довел до појава на несакани дејства врз репродуктивната способност на стаорците од машки или од женски пол. Оваа доза е 6 пати поголема од максималната препорачана доза кај луѓе на основа mg/m² (за препорачана се претпоставува орална доза од 320 mg/ден и пациент со тежина од 60 kg).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење. Сепак, при возење или при ракување со машини треба да се има предвид дека повремено може да се појави вртоглавица или замор.

4.8 Несакани дејства

Во контролирани клинички студии врз возрасни пациенти со хипертензија, вкупната инциденца на несаканите дејства била слична со онаа на пациентите кои земале плацебо, и е во согласност со фармаколошките својства на валсартан. Инциденцата на несаканите дејства не била поврзана со дозата или со времетраењето на третманот ниту пак со полот, возраста и со расата на пациентите.

Несаканите дејства пријавени во тек на клиничките студии, постмаркетинското искуство и лабораториските наоди се наведени подолу по органски системи.

Несаканите дејства се наведени по фреквенција, почнувајќи од најчестите, користејќи ја следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не многу чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$), вклучувајќи и изолирани случаи. Во рамките на групата според зачестеност, несаканите дејства се подредени како што им се намалува сериозноста.

За несаканите дејства кои се пријавени од постмаркетинското искуство и од лабораториските наоди, не е возможно да се одреди фреквенцијата, и затоа тие се наведени како со „непозната честота“.

• Хипертензија

нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
непозната честота	намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот, неутропенија, тромбоцитопенија
нарушувања на имунолошкиот ситем	



непозната честота	хиперсензитивност, вклучувајќи и серумска болест
нарушувања на метаболизмот и на исхраната	
непозната честота	зголемување на серумскиот калиум, хипонатриемија
нарушувања на увото и на лабиринтот	
не многу чести	вертиго
нарушувања на крвните садови	
непозната честота	васкулитис
респираторни, градни и медијастинални нарушувања	
не многу чести	кашлица
нарушувања на гастроинтестиналниот систем	
не многу чести	абдоминална болка
хепатобилијарни нарушувања	
непозната честота	покачување на хепаталните ензими и на серумскиот билирубин
нарушувања на кожата и на поткожните ткива	
непозната честота	ангиоедем, булозен дерматитис, исип, пруритус
нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзните ткива	
непозната честота	мијалгија
нарушувања на бубрежите и на уринарниот систем	
непозната честота	ренална инсуфициенција, покачување на серумскиот креатинин
општи нарушувања и промени кои се јавуваат на местото на апликација	
не многу чести	слабост

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивниот ефект на валсартан е испитуван во две рандомизирани, двојно слепи клинички студии (секоја следена од продолжение или дополнителна студија) и во една студија со отворен дизајн. Во овие студии биле вклучени 711 педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години со или без хронична бубрежна болест, од кои 560 примиле валсартан. Со исклучок на изолирани гастроинтестинални нарушувања (како што се абдоминална болка, мачнина, повраќање) и вртоглавица, немало посебни разлики во типот, зачестеноста и во сериозноста на несаканите дејства кои се појавиле кај педијатриските пациенти на возраст од 6 до 18 години во однос на оние забележани кај возрасните пациенти.

Направена е анализа на 560 педијатриски пациенти (на возраст од 6 до 17 години) кои примале валсартан како монотерапија [$n = 483$] или комбинирана антихипертензивна терапија со валсартан [$n = 77$]. Од вкупно 560 пациенти, 85 (15,2 %) имале хронична бубрежна болест (почетно $GFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Вкупно 45 (8,0 %) пациенти ја прекинале студијата поради несакани дејства. Кај вкупно 111 (19,8 %) пациенти се појавиле несакани реакции од лекот, при што најчести биле главоболка (5,4 %), вртоглавица (2,3 %) и хиперкалиемија (2,3 %). Кај пациентите со хронична бубрежна болест најчестите несакани реакции од лекот биле хиперкалиемија (12,9 %), главоболка (7,1 %), зголемен креатинин во крвта (5,9 %) и хипотензија (4,7 %). Кај пациентите без хронична бубрежна болест најчестите несакани реакции од лекот биле главоболка (5,1 %) и вртоглавица (2,7 %). Несаканите реакции од лекот биле почесто забележани кај пациентите кои примале валсартан во комбинација со други антихипертензивни лекови отколку кај пациентите кои примале само валсартан.

При употреба на валсартан во траење од една година не е забележано дека лекот имал негативно дејство врз развојот и неврокогнитивните способности на педијатриските пациенти на возраст од 6 до 16 години.

Во двојно слепа рандомизирана студија спроведена на 90 деца на возраст од 1 до 6 години која е следена со едногодишна отворена студија, забележани се два смртни случаи изолирани



случаи со значаен пораст на хепаталните трансаминази. Овие несакани појави се забележани кај деца кои имале сериозни коморбитети. Не е утврдено дали овие несакани дејства биле последица од употреба на валсартан. Во друга студија, во која учествувале 75 деца на возраст од 1 до 6 години лекувани со валсартан, немало случаи со значајно зголемување на хепаталните ензими ниту појава на смртни случаи.

Хиперкалиемија почесто е забележана кај деца и кај адолесценти на возраст од 6 до 18 години кои имале постоечка хронична ренална болест.

Безбедносниот профил утврден со контролирани клинички студии кај возрасни пациенти со прележан миокарден инфаркт и/или со срцева инсуфициенција се разликува од безбедносниот профил утврден кај хипертензивните пациенти. Ова може да се должи на болеста што ја имаат пациентите. Несаканите ефекти утврдени кај возрасните пациентите со прележан миокарден инфаркт и/или со срцева инсуфициенција се наведени подолу:

*** Прележан миокарден инфаркт и/или срцева инсуфициенција**

нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
непозната честота	тромбоцитопенија
нарушувања на имунолошкиот систем	
непозната честота	хиперсензитивност, вклучувајќи серумска болест
нарушувања на метаболизмот и нарушувања во исхраната	
не многу чести	хиперкалиемија
непозната честота	зголемување на концентрацијата на серумскиот калиум, хипонатриемија
нарушувања на нервниот систем	
чести	вртоглавица, постурална вртоглавица
не многу чести	синкопа, главоболка
нарушувања на увото и на лабиринтот	
не многу чести	вертиго
нарушувања на срцето	
не многу чести	срцева инсуфициенција
нарушувања на крвните садови	
чести	хипотензија, ортостатска хипотензија
непозната честота	васкулитис
респираторни, градни и медијастинални нарушувања	
не многу чести	кашлица
нарушувања на гастроинтестиналниот систем	
не многу чести	наузеја, дијареја
хепатобилијарни нарушувања	
непозната честота	покачување на хепаталните ензими
нарушувања на кожата и на поткожните ткива	
не многу чести	ангиоедем
непозната честота	булозен дерматитис, исип, пруритус
нарушувања на мускулоноскелетниот систем и на сврзните ткива	
непозната честота	мијалгија
нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	
чести	ренална инсуфициенција и нарушување на реналната функција
не многу чести	акутна ренална инсуфициенција, покачување на серумскиот креатинин
непозната честота	зголемување на уреата во крвта
општи нарушувања и промени кои се јавуваат на местото на апликација	
не многу чести	астенија, слабост



4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со валсартан може да резултира со значителна хипотензија, што може да доведе до намалување на свеста, до циркулаторен колапс и/или до шок.

Третман

Терапевтските мерки зависат од времето на ингестија и од типот и тежината на симптомите. Најважно е да се стабилизира циркулацијата.

Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка позиција и да се направи корекција на крвниот волумен.

Валсартанот не се отстранува со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антагонист на ангиотензин II, чист.
АТС код: C09CA03.

Валсартанот е перорално активен, потентен и специфичен антагонист на рецепторите на ангиотензин II. Тој се врзува селективно за поттипот AT₁-рецептори, кои се одговорни за познатите дејства на ангиотензинот II. Зголеменото ниво на ангиотензин II, по блокада на AT₁-рецепторите со валсартан, може да доведе до стимулација на неблокираните AT₂-рецептори, што доведува до противтежа на ефектот на AT₁-рецепторите. Валсартанот не покажува парцијална агонистичка активност на AT₁-рецепторите и има многу поголем афинитет за AT₁-рецепторите (за околу 20 000 пати повеќе) отколку за AT₂-рецепторите. Нема податоци дека валсартанот се врзува или дека блокира други хормонски рецептори или јонски канали за кои се знае дека се значајни во кардиоваскуларна регулација.

Валсартанот не го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим – АКЕ (познат и како кининаза II) кој го конвертира ангиотензинот I во ангиотензин II и го разградува брадикининот. Бидејќи немаат ефект на АКЕ и не ги зголемуваат брадикининот или супстанцијата P, веројатно антагонистите на ангиотензинот II нема да бидат асоцирани со кашлање. Во клинички испитувања во кои валсартанот бил споредуван со АКЕ-инхибитор, инциденцата на сувата кашлица била значајно помала ($P < 0,05$) кај пациентите кои биле лекувани со валсартан во споредба со оние кои биле лекувани со АКЕ-инхибитор (2,6 % наспроти 7,9 %, соодветно). Во клиничко испитување со пациенти кои имале анамнеза за сува кашлица за време на терапија со АКЕ-инхибитор, кај 19,5 % од субјектите вклучени во испитувањето кои примале валсартан и кај 19,0 % од оние кои примале тиазиден диуретик се појавила кашлица, во споредба со 68,5 % од оние кои биле лекувани со АКЕ-инхибитор ($P < 0,05$).

Хипертензија

Употребата на валсартан кај пациенти со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок без да влијае на пулсот.

Кај повеќето пациенти, по употреба на една перорална доза, антихипертензивната активност се јавува во рок од два часа, а максималното намалување на крвниот притисок се постигнува во рок од 4 до 6 часа. Антихипертензивниот ефект трае 24 часа по дозирањето. При повторено дозирање, антихипертензивниот ефект е присутен во период од 2 недели и максималниот ефект се одржува во период од 4 недели и трае во тек на долготрајната терапија. Кога валсартанот се комбинира со хидрохлоротиазид, се постигнува значително дополнително намалување на крвниот притисок.

Наглото прекинување на терапијата со валсартан не било асоцирано со хипертензија како повратен ефект или со други несакани клинички дејства.

Кај хипертензивните пациенти со дијабетес тип 2 и со микроалбуминурија, покажано е дека валсартанот ја намалува екскреција на албумини во урината. Во студијата MARMAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) било испитувано намалувањето на екскрецијата на



албумини во урината со валсартан (80 – 160 mg еднаш дневно) наспроти она со амлодипин (5 – 10 mg еднаш дневно), кај 332 пациенти со дијабетес тип 2 (средна 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 со висок крвен притисок и со зачувана функција на бубрезите (креатинин во крвта < 120 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Во 24-тата недела екскрецијата на албумини во урината била намалена ($p < 0,001$) за 42 % (– 24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % CI: – 40,4 до – 19,1) со валсартан и околу 3 % (– 1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % CI: – 5,6 до 14,9) со амлодипин, покрај сличните стапки на намалување на крвниот притисок во двете групи.

Во студијата DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) била испитувана ефикасноста на валсартанот во намалување на екскрецијата на албумини во урината кај 391 пациент со хипертензија (крвен притисок = 150/88 mmHg) со дијабетес тип 2, со албуминурија (средна вредност = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20 – 700 $\mu\text{g}/\text{min}$) и со сочувана функција на бубрезите (средна вредност на креатининот = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Пациентите биле рандомизирани да примаат една од трите дози на валсартан (160, 320 и 640 mg еднаш дневно) и примале терапија во тек на 30 недели. Целта на студијата била да се утврди оптималната доза валсартан за намалување на екскрецијата на албумини во урината кај пациенти со хипертензија и со дијабетес тип 2. Во 30-тата недела промената во екскрецијата на албумини во урината изразена во проценти била: значително намалување за 36 % од почетните вредности со 160 mg валсартан (95 % CI: 22 – 47 %) и за 44 % со 320 mg валсартан (95 % CI: 31 – 54 %). Било заклучено дека валсартанот во доза од 160 до 320 mg довел до клинички значајно намалување на екскрецијата на албумини во урината кај пациенти со хипертензија и со дијабетес тип 2.

Неодамнешен миокарден инфаркт

Студијата VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) била рандомизирана, контролирана, мултинационална, двојно слепа студија која вклучувала 14 703 пациенти со акутен миокарден инфаркт и со знаци, симптоми или со радиолошки доказ за конгестивна срцева слабост и/или доказ за систолна дисфункција на левата комора (која се манифестира со ејекциона фракција ≤ 40 % со радионуклидна вентрикулографија или ≤ 35 % со ехокардиографија или вентрикуларна контрастна ангиографија). Во рок од 12 часа до 10 дена по почетокот на симптомите за миокарден инфаркт пациентите, по случаен избор, биле вклучени во студијата да примаат валсартан, каптоприл или комбинација од двата лека. Средното времетраење на терапијата било две години. Примарната крајна точка била – mortalitet поради која било причина.

Валсартанот бил еднакво ефикасен како и каптоприлот во намалувањето на mortalitetот од која била причина по доживеан миокарден инфаркт. Вкупниот mortalitet бил сличен во групите кои примале валсартан (19,9 %), каптоприл (19,5 %), и валсартан + каптоприл (19,3 %). Истовремената терапија со валсартан и каптоприл немала додатна корист во однос на терапијата само со каптоприл. Немало разлика помеѓу валсартанот и каптоприлот во однос на вкупниот mortalitet во зависност од возраста, полот, расата, основната терапија или од присутната болест. Валсартанот бил, исто така, ефикасен во продолжување на времето до појава на кардиоваскуларен mortalitet и во намалување на кардиоваскуларниот mortalitet, на хоспитализацијата поради срцева слабост, рекурентен миокарден инфаркт, реанимиран кардијален арест, и нефатален мозочен удар (секундарна крајна точка).

Безбедносниот профил на валсартанот бил конзистентен со клиничкиот тек на пациентите кои биле лекувани по миокарден инфаркт. Во однос на бубрежната функција, удвојување на серумскиот креатинин било забележано кај 4,2 % од пациентите лекувани со валсартан, кај 4,8 % од пациентите лекувани со валсартан + каптоприл, и кај 3,4 % од пациентите лекувани со каптоприл. Терапијата била прекината поради различни нарушувања на реналната функција кај 1,1 % од пациентите лекувани со валсартан, кај 1,3 % од пациентите лекувани со валсартан + каптоприл и кај 0,8 % од пациентите лекувани со каптоприл. Во евалуацијата на пациентите кои прележале миокарден инфаркт треба да биде вклучена процена на реналната функција. Немало разлика во вкупниот mortalitet, во кардиоваскуларниот mortalitet или во морбидитет кога биле давани бета-блокатори заедно со комбинацијата од валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл.

Независно од терапијата, mortalitetот бил помал во групата пациенти кои биле лекувани со бета-блокатор, што укажува на тоа дека користа од бета-блокаторите кај оваа популација била потврдена и во ова испитување.



Срцева слабост

Val-HeFT претставува рандомизирана, контролирана, мултинационална клиничка студија во која валсартанот бил споредуван со плацебо во однос на морбидитетот и морталитетот кај 5 010 пациенти со срцева слабост, NYHA класа II (62 %), III (36 %) и IV (2 %), ејекциона фракција на левата комора < 40 % и внатрешен дијаметар на левата комора при дијастола 2,9 cm/m² – кои ја примале вообичаената терапија. Основната терапија вклучувала АКЕ-инхибитори (93 %), диуретици (86 %), дигоксин (67 %) и бета-блокатори (36 %). Средното времетраење на следењето било околу две години. Средната дневна доза на валсартанот во Val-HeFT студијата била 254 mg. Студијата имала две примарни крајни точки: вкупен морталитет (време до настапување на смртта) и сложена крајна точка од морталитет и морбидитет од срцева слабост (време до првата појава на болест) дефиниран како смрт, ненадејна смрт со реанимација, хоспитализација поради срцева слабост, или интравенска апликација на инотропни или вазодилаторни агенси во тек на 4 или на повеќе часа без хоспитализација.

Вкупната смртност била слична ($p = NS$) во групата која примала валсартан (19,7 %) и во групата која примала плацебо (19,4 %). Примарната корист била намалување за 27,5 % (95 % CI: 17 до 37 %) на ризикот за времето до првата хоспитализација поради срцева слабост (13,9 % наспроти 18,5 %). Кај пациентите кои примале тројна терапија со АКЕ-инхибитор, бета-блокатор и валсартан биле забележани резултати во корист на плацебо (сложената крајна точка од морталитет и морбидитет била 21,9 % кај групата која примала плацебо наспроти 25,4 % кај групата која примала валсартан).

Во подгрупата пациенти кои не примале АКЕ-инхибитор ($n = 366$), користа во однос на морбидитетот била најголема. Во оваа подгрупа вкупната смртност била значително намалена за 33 % кај пациентите кои примале валсартан во споредба со групата која примала плацебо (95 % CI: - 6 % до 58 %) (17,3 % валсартан наспроти 27,1 % плацебо) и сложената крајна точка од морталитет и ризик за морбидитет била значително намалена за 44 % (24,9 % валсартан наспроти 42,5 % плацебо).

Кај пациентите кои примале АКЕ-инхибитор без бета-блокатор вкупната смртност била слична ($p = NS$) во групата која примала валсартан (21,8 %) и онаа која примала плацебо (22,5 %). Ризикот од морталитет и од морбидитет бил значително намален за 18,3 % (95 % CI: 8 % до 28 %) со валсартанот во споредба со плацебо (31,0 % наспроти 36,3 %).

Во вкупната популација во студијата Val-HeFT, пациентите кои примале валсартан покажале значително подобрување во класата NYHA, и во знаците и во симптомите за срцева слабост, вклучувајќи диспнеја, замор, едем и крепитации, во споредба со оние кои примале плацебо. Пациентите кои примале валсартан имале подобар квалитет на живот во однос на оние кои примале плацебо, што било покажано со промената во резултатот на прашалникот Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life од почетната вредност до крајната точка. Ејекционата фракција кај пациентите кои примале валсартан била значително зголемена и внатрешната димензија на левата комора при дијастола била значително намалена од почетните вредности до крајната точка, во споредба со групата која примала плацебо.

Други студии: двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (анг. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) и VA NEPHRON-D (анг. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ја испитувале примената на комбинацијата АКЕ-инхибитори со блокатори на рецепторите на ангиотензин II.

ONTARGET била студија спроведена кај пациенти со кардиоваскуларна или со цереброваскуларна болест во анамнеза, или со шеќерна болест тип 2 со докази за оштетување на целните органи. VA NEPHRON-D била студија кај пациентите со шеќерна болест тип 2 и со дијабетичка нефропатија.

Овие студии не покажале никаков значаен поволан ефект на бубрежните и/или на кардиоваскуларните исходи и смртност, а бил воочен зголемен ризик од хиперкалиемија, акутна повреда на бубрезите и/или од хипотензија во споредби со монотерапијата. Поради нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II.



Затоа АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II не смее да се применуваат истовремено кај пациентите со дијабетична нефропатија. ALTITUDE (анг. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) била студија осмислена за тестирање на ползата од додавање алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или со блокатор на рецепторите на ангиотензин II кај пациентите со шеќерна болест тип 2 и со хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било привремено прекинато поради зголемениот ризик од штетни исходи. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар нумерички биле почести во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо, а несаканите појави и сериозните несакани појави (хиперкалиемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во таа која примала плацебо.

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивното дејство на валсартан испитувано е во четири рандомизирани, двојно слепи клинички испитувања кај 561 педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години и 165 педијатриски пациенти на возраст од 1 до 6 години. Ренални или уринарни нарушувања и прекумерна дебелина биле најчесто постоечки медицински состојби кои потенцијално допринесувале за хипертензија кај децата вклучени во ова истражување.

Клинички искуства со деца на 6-годишна возраст и повозрасни деца

Во клиничките студии во кои биле вклучени 261 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години, пациенти кои биле тешки < 35 kg добивале таблети од 10, 40 или 80 mg валсартан дневно (мала, средна и висока доза) и пациенти кои биле тешки ≥ 35 kg добивале таблети од 20, 80 и 160 mg валсартан дневно (мала, средна и висока доза). На крајот од 2. седмица, валсартан ги намалил и систолниот и дијастолниот крвен притисок и тоа зависно од дозата. Вкупно, овие три нивоа дози валсартан (мала, средна и висока) значајно го намалиле систолниот крвен притисок за 8, 10 односно 12 mm Hg во однос на почетната вредност. Пациентите потоа биле прераспоредени по принципот на случаен примерок или да продолжат да добиваат иста доза валсартан или биле префрлени на плацебо. Кај пациентите кои продолжиле да добиваат средни и високи дози валсартан, минималниот систолен крвен притисок бил за -4 и -7 mm Hg понизок отколку кај пациентите кои биле на терапија со плацебо. Кај пациентите кои добивале мали дози валсартан, систолниот крвен притисок бил сличен како кај пациентите кои добивале терапија со плацебо. Свкупно, антихипертензивното дејство на валсартан зависно од дозата било конзистентно во сите демографски подгрупи. Во друго клиничко испитување во кое учествувале 300 хипертензивни педијатриски пациенти од 6 до 18 години, прифатливите пациенти по случаен примерок биле распоредени да примаат или валсартан или еналаприл во текот на 12 недели. Децата кои биле тешки меѓу ≥ 18 kg и < 35 kg добивале 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл; оние кои имале меѓу ≥ 35 kg и < 80 kg добивале 160 mg валсартан или 20 mg еналаприл; оние со ≥ 80 kg добивале 320 mg валсартан или 40 mg еналаприл. Намалувањето на систолниот крвен притисок било слично кај пациентите кои добивале валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mm Hg) (неинфериорна р-вредност < 0,0001). Забележани се конзистентни резултати и за дијастолниот крвен притисок со намалување од 9,1 mmHg со валсартан и 8,5 mmHg со еналаприл. Во трета клиничка студија со отворен дизајн, во која биле вклучени 150 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 17 години, кои ги исполнувале условите за вклучување во клиничката студија (систолен крвен притисок ≥ 95-ти перцентил за возраст, пол и висина) примале валсартан 18 месеци за да се процени безбедноста и толерантноста. Од 150 пациенти кои учествувале во студијата, 41 пациент истовремено примал и друг антихипертензивен лек. Почетните дози и дозите на одржување биле одредени во однос на телесната тежина на пациентот. Пациентите со тежина ≥ 18 a < 35 kg, ≥ 35 a < 80 kg и ≥ 80 a < 160 kg примале 40 mg, 80 mg и 160 mg и дозите биле титрирани до 80 mg, 160 mg и 320 mg, соодветно, една недела по почетокот на терапијата. Една половина од вклучените пациенти (50,0 %, n = 75) биле со хронична бубрежна болест, а од нив 29,3 % (44) биле во стадиум 2 од хронична бубрежна болест (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²) или во стадиум 3 (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²). Средната вредност на намалување на систолниот крвен притисок била 14,9 mmHg кај сите пациенти (со почетна вредност 133,5 mmHg), 18,4 mmHg кај пациентите со хронична бубрежна болест (со



почетна вредност 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg кај пациентите без хронична бубрежна болест (со почетна вредност 135,1 mmHg). Процентот на пациенти кои постигнале целосна контрола на крвниот притисок (и систолен и дијастолен крвен притисок < 95-ти перцентил) бил малку повисок кај пациентите со хронична бубрежна болест (79,5 %) во споредба со пациентите без хронична бубрежна болест (72,2 %).

Клинички искуства со деца помлади од 6 години

Спроведени се две клинички студии со пациенти на возраст од 1 до 6 години со 90 односно со 75 пациенти. Децата помлади од 1 година не биле вклучени во ова испитување. Во првата студија ефикасноста на валсартанот била потврдена во споредба со плацебо, но не се докажал одговор кој е зависен од дозата. Во втората студија, поголемите дози валсартан биле поврзани со поголемо намалување на крвниот притисок, но одговорот зависен од дозата не достигнал статистичка значајност и тераписката разлика во споредба со плацебо не била значајна. Поради овие недоследности во резултатите, валсартан не се препорачува кај оваа старосна група (видете го делот 4.8).

Европската агенција за лекови ја укинала обврската за поднесување резултати од истражувањата со валсартан кај сите подгрупи од педијатријска популација за срцева инсуфициенција и срцева инсуфициенција по миокарден инфаркт. За повеќе информации за употребата на лекот во педијатријата видете го делот 4.2.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална употреба само на валсартан, максимална плазматска концентрација се постигнува за 2 – 4 часа. Средната апсолутна биорасположливост изнесува 23 %. Храната ја намалува биорасположливоста на валсартанот, (мерено преку вредностите на AUC) за околу 40 % и максималната плазматска концентрација (C_{max}) – за околу 50 %, иако по околу 8 часа од дозирањето плазматската концентрација на валсартанот е слична и на гладно и по земање храна. Ова намалување на AUC не е придружено со клинички значајно намалување на тераписката ефикасност, па лекот може да се дава со или без храна.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на валсартан во „steady-state“ по интравенска апликација е околу 17 литри, што укажува на тоа дека валсартанот не се дистрибуира многу во ткивата. Тој се врзува во висок процент за плазматските протеините (94 – 97 %), главно за серумските албумини.

Биотрансформација

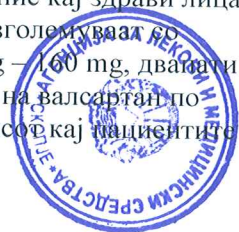
Валсартанот не се биотрансформира во висок процент и само околу 20 % од лекот се претвора во метаболити. Хидроксид-метаболитот се наоѓа во плазмата во ниска концентрација (помалку од 10 % од AUC на валсартан). Овој метаболит е фармаколошки неактивен.

Екскреција

Валсартанот покажува мултиекспоненцијална кинетика на распаѓање ($t_{1/2\alpha} < 1$ h и $t_{1/2\beta}$ околу 9 h). Валсартанот примарно се елиминира со билијарна екскреција во фецесот (околу 83 % од дозата) и ренално – преку урината (околу 13 % од дозата), главно како непроменет лек. По интравенска апликација, плазматскиот клиренс на валсартанот е околу 2 l/h и неговиот ренален клиренс е 0,62 l/h (околу 30 % од вкупниот клиренс). Полуживотот на валсартан е 6 часа.

Кај пациенти со срцева инсуфициенција

Кај пациентите со срцева инсуфициенција, просечното време за постигнување максимална концентрација и полувремето на елиминација на лекот се слични како оние кај здрави лица. Вредностите на AUC и на C_{max} на валсартан речиси пропорционално се зголемуваат со зголемување на дозата во рамките на опсегот на клиничките дози (40 mg – 160 mg, двапати на ден). Просечниот фактор на акумулација изнесува околу 1,7. Клиренсот на валсартан по перорална употреба изнесува околу 4,5 l/h. Возраста не влијае на клиренсот кај пациентите со срцева слабост.



Специјални популации

Постари пациенти

Малку повисока системска експозиција на валсартанот била забележана кај некои постари пациенти отколку кај млади пациенти. Сепак, не е покажано дека ова има некакво клиничко значење.

Нарушување на бубрежната функција

Како и што се очекува за супстанции во коишто реналниот клиренс изнесува околу 30 % од вкупниот плазматски клиренс, не е утврдена корелација помеѓу реналната функција и системската експозиција на валсартан. Затоа, кај пациенти со нарушување на реналната функција не е потребно приспособување на дозата (клиренс на креатинин $> 10 \text{ ml/min}$). Во моментот нема искуства за безбедноста кај пациенти со клиренс на креатининот $< 10 \text{ ml/min}$ и кај пациентите кои се на дијализа, па затоа потребна е претпазливост при примена на лекот кај овие групи пациенти (видете ги деловите 4.2 и 4.4). Валсартанот се врзува во висок процент за протеините во плазмата и малку е веројатно дека ќе се отстрани со дијализа.

Нарушување на хепаталната функција

Околу 70 % од апсорбираната доза валсартан се елиминира преку жолчката, главно во непроменета форма. Тој не подлежи на значајна биотрансформација. Удвојување на експозицијата (вредностите на AUC) било забележано кај пациенти со благо до умерено нарушување на хепаталната функција – во споредба со здрави субјекти. Сепак, не е утврдена корелација меѓу плазматската концентрација на лекот и степенот на хепатална дисфункција. Нема студии за лекот кај пациенти со тешка хепатална дисфункција (видете ги деловите 4.2, 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација

Во студија со 26 педијатриски хипертензивни пациенти (на возраст од 1 до 16 години) на кои им е давана поединечна доза валсартан како суспензија (просечно од 0,9 до 2 mg/kg , со максимална доза од 80 mg), клиренс (L/h/kg) валсартан бил компаративен во целиот старосен опсег од 1 до 16 години и бил сличен со оној кој се јавил кај возрасните кои добивале иста формулација.

Педијатриски пациенти со нарушена бубрежна функција

Употребата кај педијатриски пациенти со клиренс на креатининот $< 30 \text{ ml/min}$ и педијатриски пациенти кои одат на дијализа, не е истражувана, и затоа употребата на валсартан не се препорачува кај овие пациенти. Не е потребно приспособување на дозата кај педијатриските пациенти со клиренс на креатининот $> 30 \text{ ml/min}$. Внимателно треба да се следи реналната функција и калиумот во серумот (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Претклиничките податоци не покажуваат посебен ризик за примена на лекот кај луѓе, врз основа на конвенционалните студии за безбедност, токсичност по повеќекратна апликација, генотоксичност и за канцероген потенцијал.

Кај стаорци, токсична доза кај мајките (600 mg/kg дневно) во тек на последните денови од гестацијата и од лактацијата довела до намалено преживување, пониска телесна тежина и до заостанат развој (одвојување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај потомството (видете го делот 4.6). Оваа доза кај стаорците (600 mg/kg дневно) е приближно 18 пати поголема од максималната препорачана доза мерена врз основа на mg/m^2 (пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg дневно и на пациент од 60 kg).

Во претклиничките студии за безбедност, високи дози валсартан ($200 - 600 \text{ mg/kg}$ телесна тежина) довеле до намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и до промени во хемодинамиката на бубрезите (малку зголемена уреа



во плазмата, и до ренелна тубуларна хиперплазија и базофилија кај мажјаците). Овие дози кај стаорците (200 и 600 mg/kg дневно) се приближно 6 и 18 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓето врз основа на mg/m^2 (пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg дневно и на пациент од 60 kg). Кај мајмуни, лекот во слични дози довел до слични, иако потешки промени, особено на бубрезите каде што промените прогредирале до степен на нефропатија што довела до покачување на уреата и на креатининот.

Хипертрофијата на реналните јукстагломеруларни клетки била забележана кај двата вида. Сите промени биле резултат на фармаколошкото дејство на валсартанот што доведува до пролонгирана хипертензија, особено кај мајмуните. За терапевтските дози на валсартан кај луѓето, хипертрофијата на реналните јукстагломеруларни клетки изгледа дека нема значење.

Педијатриска популација

Секојдневна орална примена на валсартан кај младенчиња на стаорци (од 7 дена до 70 дена по раѓање) во дози од 1 mg/kg/ден (околу 10 – 35 % од максимално препорачаните педијатриски дози од 4 mg/kg/ден на основа на системска изложеност) довела до трајно, иреверзибилно оштетување на бубрезите. Овие споменати дејства претставуваат очекувано пренагласено фармаколошко дејство на инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим и на блокаторите на рецептори на ангиотензина II тип 1; овие дејства се забележани кај стаорци кои се лечени во текот на првите 13 дена од животот. Овој период се совпаѓа со 36 недели гестација кај луѓето, а може повремено да се продолжи и до 44 недела по зачнувањето кај луѓето. Во истражувањето со младенчиња на стаорци валсартан е даван и до 70 дена, а дејството врз созревање на бубрезите (4 – 6 недели по раѓањето) не може да се исклучи. Функционално созревање на бубрезите е процес кој се одигрува во текот на првата година од животот кај луѓето. Значи, клиничка значајност кај децата на возраст < 1 година не може се исклучи, додека претклиничките податоци не укажуваат на тоа дека постои загриженост по безбедноста кај децата постари од 1 година.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на експииенти

Таблетно јадро:

- микрокристална целулоза;
- кросповидон;
- колоиден силициум, безводен;
- магнезиум стеарат.

Филм-обвивка:

- хипромелоза (E 464);
- титан диоксид (E 171);
- макрогол 8 000.

Валзера 40 mg филм-обложени таблети
Жолт железо оксид (E 172)

Валзера 80 mg филм-обложени таблети
Црвен железо оксид (E 172)

Валзера 160 mg филм-обложени таблети
Жолт железо оксид (E 172)
Црвен железо оксид (E 172).

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.



6.3 Рок на употреба

Три (3) години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура до 30 °C.

Лекот треба да се чува во оригиналното пакување, заштитено од влага.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Филм-обложените таблети Валзера се спакувани во PVC/Aclar-Aluminium-блистери.

Секој блистер содржи 10 таблети. Кутијата содржи 30 филм-обложени таблети (3 блистери) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12

1 000 Скопје, Република Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2018 г.

