

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Valsacor – Валсакор 80 mg филм-обложени таблети
Valsacor – Валсакор 160 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 80 mg или 160 mg валсартан

Ексципиенс:

	филм-обложени таблети 80 mg	филм-обложени таблети 160 mg
лактоза	28,50 mg/таблета	57,00 mg/таблета

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Валсакор филм-обложени таблети од 80 mg: розови, тркалезни, биконвексни таблети со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.
Валсакор филм-обложени таблети од 160 mg: жолто-кафени, овални, биконвексни таблети со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија

Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни и хипертензија кај деца и адолесценти на возраст од 6 до помалку од 18 години.

Срцева слабост

Терапија на симптоматска срцева слабост кај возрасни пациенти кога АКЕ инхибиторите не се толерираат, или како додатна терапија на АКЕ инхибиторите кај пациентите кои не ги толерираат бета-блокаторите, кога не може да се употребат минералокортикоидни рецепторни антагонисти (погледнете во точките 4.2, 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 (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хипертензија

Препорачаната почетна доза на лекот валсартан е 80 mg еднаш дневно. Антихипертензивното дејство се појавува по 2 недели од почетокот на третманот, а максималните дејства се постигнуваат по 4 недели. Кај некои пациенти чиј крвен притисок не е соодветно регулиран, дневната доза може да се зголеми до 160 mg, па се до максималната доза од 320 mg. Валсартан може да се администрира заедно со други антихипертензивни лекови (погледнете во



точките 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1). Додавањето на диуретик како што е хидрохлоротиазид, уште повеќе ќе го намали крвниот притисок кај овие пациенти.

Срцева слабост

Препорачаната почетна доза на лекот валсартан изнесува 40 mg два пати дневно. Зголемувањето на дозата до највисоката доза од 80 mg и до 160 mg два пати дневно треба да се врши постепено во интервали од најмалку две недели, во зависност од толеранцијата на пациентот. Треба да се земе во предвид намалување на дозата на ко-администрираните диуретици. Максималната дневна доза која била администрирана во клиничките испитувања изнесува 320 mg во поделени дози.

Валсартан може да се дава заедно со други лекови за срцева слабост. Сепак, тројната комбинација со АКЕ инхибитор, валсартан и бета-блокатор или диуретик што штеди калиум не се препорачува (погледнете во точките 4.4 и 5.1). Евалуацијата на пациентите со срцева слабост секогаш треба да вклучи и процена на реналната функција.

Неодамнешен миокарден инфаркт

Кај клинички стабилни пациенти, терапијата може да се започне најрано 12 часа по миокардниот инфаркт. По иницијалната доза од 20 mg два пати дневно, дозата на валсартан треба постепено да се зголемува во следните неколку недели до доза од 40 mg, 80 mg и 160 mg два пати дневно. Почетната доза се добива со делење на таблетата од 40 mg. Максималната целна доза е 160 mg два пати дневно. Генерално, се препорачува пациентите да ја достигнат дозата од 80 mg два пати дневно во рок од две недели од почетокот на третманот, а максималната целна доза од 160 mg два пати дневно, треба да се постигне во рок од три месеци по почетокот на третманот, во зависност од толеранцијата на пациентот. Доколку се појави симптоматска хипотензија или ренална дисфункција, треба да се земе во предвид намалување на дозата.

Валсартан може да се користи кај пациенти кои се третираат со други терапии по преживеан миокарден инфаркт, на пример, со тромболитици, ацетилсалицилна киселина, бета-блокатори, статини и диуретици. Комбинацијата со АКЕ инхибитори не се препорачува (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Евалуацијата на пациентите по претрпен миокарден инфаркт секогаш треба да вклучи и процена на реналната функција.

Дополнителни информации за посебните групи на пациенти

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти.

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс >10 ml/min (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Хепатално нарушување

Валсартанот е контраиндициран кај пациенти со тешки хепатални нарушувања, со билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). Кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување без холестаза, дозата на валсартан не треба да надмине 80 mg.

Педијатриска популација

Хипертензија кај педијатриска популација

Деца и адолесценти на возраст од 6 до помалку од 18 години
Почетната доза за децата со тежина под 35 kg изнесува 40 mg еднаш дневно, и 80 mg еднаш дневно за децата со тежина од 35 kg или повеќе. Дозата треба да се прилагоди врз основа на одговорот на крвниот притисок и толерабилноста. За максималните дози кои биле проучени во



клиничките испитувања, ве молиме погледнете ја долната табелата.

Дозите кои што се повисоки од наведените не се проучени и затоа не се препорачуваат.

Тежина	Максимална доза проучена во клиничките испитувања
≥ 18 kg до < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg до < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg до ≤ 160 kg	320 mg

Деца на возраст под 6 години

Достапните податоци се опишани во точките 4.8, 5.1 и 5.2. Безбедноста и ефикасноста на валсартан кај под 1 годишна возраст не е утврдена.

Употреба кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до помалку од 18 години со ренално нарушување

Употребата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс <30 ml/min и педијатриски пациенти на дијализа не е проучена. Поради тоа, валсартан не се препорачува кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс > 30 ml/min. Бубрежната функција и серумскиот калиум треба да се следат внимателно (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Употреба кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до помалку од 18 години со хепатално нарушување

Како и кај возрасните, валсартан е контраиндициран кај педијатриски пациенти со тешки хепатални нарушувања, со билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). Постои само ограничено клиничко искуство со валсартан кај педијатриски пациенти со благо до умерено хепатално нарушување. Дозата на валсартан кај овие пациенти не треба да надмине 80 mg.

Срцева слабост и неодамнешен миокарден инфаркт кај педијатриска популација

Валсартан не се препорачува за третман на срцева слабост или неодамнешен миокарден инфаркт кај деца и адолесценти на возраст под 18 години поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста.

Начин на употреба

Валсартан може да се зема независно од оброците и треба да се администрира со вода.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите.

Тешко хепатално нарушување, билијарна цироза и холестаза.

Втор и трет триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).

Истовремената употреба на лекот Валсакор со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално мндетување (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хиперкалемија

Истовремената употреба со калиумови суплементи, диуретици кои штедат калиум, супститути на сол кои содржат калиум, или со други лекови кои може да ги зголемат нивоата на калиум (хепарин итн.) не се препорачува. Треба да се преземе соодветно следење на нивото на калиум.

Нарушена ренална функција

Не се достапни податоци за безбедноста од употребата кај пациентите со креатинин клиренс <10 ml/min и кај пациентите кои се на дијализа, и поради тоа валсартан треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти (погледнете во точките 4.2 и 5.2). Не е потребно



прилагодување на дозата кај возрасни пациенти со креатинин клиренс >10 ml/min (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Хепатално нарушување

Кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување без холестаза, валсартан треба да се користи со претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Пациенти со намалено ниво на натриум (хипонатремија) и/или намален волумен (хиповолемија)

Кај пациентите со тешка хипонатремија и/или хиповолемија, како што се пациентите кои примаат високи дози на диуретици, по започнувањето на терапијата со валсартан, во ретки случаи може да дојде до појава на симптоматска хипотензија. Затоа хипонатремијата и хиповолемијата треба да се коригираат 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 кон едниот функционален бубрег, не е утврдена безбедноста на употребата на валсартан.

Краткотрајната употреба на валсартан 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 на вредностите на тестот за уреа и азот во крвта (BUN). Сепак, други лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин системот може да доведат до зголемување на нивоата на уреа во крвта и на серумскиот креатинин кај пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија. Поради тоа, се препорачува следење на реналната функција додека пациентите се на терапија со валсартан.

Трансплантација на бубрег

Не се достапни податоци за безбедноста на употребата на валсартан кај пациенти кои имале неодамнешна трансплантација на бубрег.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да бидат третирани со валсартан затоа што кај нив не е активиран ренин-ангиотензин системот.

Аортна и митрална стеноза, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и со другите вазодилататори, потребна е посебна претпазливост кај пациентите со аортна и митрална стеноза или со опструктивна хипертрофична кардиомиопатија (НОСМ).

Бременост

Употребата на ангиотензин II рецепторните антагонисти не треба да се започнува за време на бременоста. Освен, доколку продолжувањето на терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти се смета за неопходна, кај пациентките кои планираат бременост оваа терапија треба да се замени со алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат познат безбедносен профил на употреба за време на бременоста. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти треба веднаш да се прекине, и доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Неодамнешен миокарден инфаркт

Комбинацијата на каптоприл и валсартан не покажала дополнителна клиничка корист. Напротив, ризикот од појава на несакани дејства е зголемен во споредба со третманот со соодветните моно-терапии (погледнете во точките 4.2 и 5.1). Поради тоа, комбинацијата на валсартан со некој АКЕ инхибитор не се препорачува. Неопходна е претпазливост при започнување на терапијата кај пациентите кои доживеале миокарден инфаркт. Евалуацијата на пациентите со срцева слабост треба секогаш да вклучи и процена на реналната функција (погледнете во точка 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 континуираната симптоматска хипотензија, доколку се следат препораките за дозирање (погледнете во точка 4.2).

Срцева слабост

Ризикот од појава на несакани дејства, особено хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција), може да се зголеми кога лекот Валсакор се користи во комбинација со некој АКЕ инхибитор. Кај пациентите со срцева слабост, тројната комбинација со АКЕ-инхибитор, бета-блокатор и лекот Валсакор не покажала никаква клиничка корист (погледнете во точка 5.1). Оваа комбинација очигледно го зголемува ризикот од појава на несакани дејства и поради тоа не се препорачува. Тројната комбинација со АКЕ-инхибитор, минералокортикоиден рецепторен антагонист и валсартан, исто така, не се препорачува. Употребата на овие комбинации треба да се врши под надзор на специјалист и да биде предмет на често внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

Треба да се биде внимателен при започнувањето на терапијата кај пациенти со срцева слабост. Евалуацијата на пациенти со срцева слабост, секогаш треба да вклучи и процена на реналната функција (погледнете во точка 4.2).

Употребата на валсартан кај пациенти со срцева слабост често резултира со одредено намалување на крвниот притисок, но вообичаено нема потреба од прекин на терапијата поради континуираната симптоматска хипотензија, доколку се следат препораките за дозирање (погледнете во точка 4.2).

Кај пациентите кај кои бубрежната функција може да биде зависна од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пример, пациенти со тешка срцева слабост), третманот со АКЕ инхибитори е поврзан со појава на олигурија и/или прогресивна азотемија, и во ретки случаи со акутна бубрежна инсуфициенција и/или смрт. Поради тоа што валсартан е ангиотензин II рецепторен блокатор, не може да се исклучи можноста употребата на лекот Валсакор да биде поврзана со нарушување на реналната функција.

АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Историја на ангиоедем

Кај пациентите кои биле лекувани со валсартан била пријавена појава на ангиоедем кој вклучува отекување на ларингсот и глотисот, предизвикувајќи обструкција на дишните патишта и/или отекување на лицето, усните, фарингсот и/или јазикот. Кај некои од овие пациенти претходно се појавил ангиоедем при земање на други лекови, вклучувајќи и АКЕ инхибитори. Кај пациентите кај кои ќе се појави ангиоедем, земањето на лекот Валсакор треба веднаш да се прекине и лекот Валсакор не треба никогаш повторно да се администрира.

Двојна блокада на ренин ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција). Поради тоа, двојната блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Доколку се смета дека терапијата со двојна блокада е апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе само под надзор на специјалист и треба да биде предмет на често внимателно следење на реналната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Педијатриска популација

Нарушена ренална функција

Употреба кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс <30 ml/min и кај педијатриски

пациенти на дијализа не е проучена; поради тоа, не се препорачува употребата на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс >30 ml/min (погледнете во точките 4.2 и 5.2). Бубрежната функција и серумскиот калиум треба да бидат внимателно следени за време на терапијата со валсартан. Ова се однесува особено кога валсартан е даден во присуство на други состојки (треска, дехидрација), кои најверојатно ќе ја нарушат реналната функција.

Нарушена хепатална функција

Како и кај возрасните, валсартан е контраиндициран кај педијатриски пациенти со тешки нарушувања на црниот дроб, со билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3 и 5.2). Постои ограничено клиничко искуство со употребата на валсартан кај педијатриски пациенти со блага до умерена хепатална инсуфициенција. Кај овие пациенти дозата на валсартан не треба да надмине 80 mg.

Посебни предупредувања за ексципиентите

Лекот Валсакор содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна нетолеранција, на дефицит на Ларр-лактаза, или на глукозно-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Двојна блокада на ренин ангиотензин системот (RAS) со ангиотензин II рецепторни блокатори (ARBs), АКЕ инхибитори, или алискирен:

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е поврзана со повисока фреквенција на појава на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција) во однос на употребата на само еден лек кој влијае на RAAS (погледнете во точките 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 на литиум со ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори, или ангиотензин II рецепторни антагонисти вклучително и валсартан. Ако комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на концентрацијата на литиум во серумот.

Доколку истовремено се користи и некој диуретик, ризикот од токсичноста на литиумот може дополнително да се зголеми.

Диуретици што штетат калиум, калиумови суплементи, супститути на сол кои содржат калиум и други лекови што можат да ги зголемат нивоата на калиум

Доколку комбинацијата на некој лек којшто влијае на концентрацијата на калиум заедно со валсартан се смета за неопходна, се препорачува следење на нивото на калиум во плазмата.

Неопходно е внимание при истовремена употреба

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

Кога ангиотензин II антагонистите се употребуваат истовремено со НСАИЛ, може да дојде до намалување на антихипертензивното дејство. Исто така, оваа комбинација може да доведе до зголемен ризик од влошување на реналната функција и до зголемување на нивоата на калиум во серумот. Поради тоа, се препорачува следење на бубрежната функција на почеток на третманот, како и соодветна хидратација на пациентот.

Транспортери

In vitro податоците покажуваат дека валсартан е супстрат на хепаталниот (uptake) транспортер на преземање OATP1B1/OATP1B3 и на хепаталниот ефлукс транспортер MRP2. Клиничкото значење на овој наод не е познато. Ко-администрација на инхибитори на транспортерот на преземање (на пр. рифампицин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерот (на пример, ритонавир) може да ја зголемат системската изложеност на валсартан. Потребна е соодветна грижа кога се започнува или завршува истовремената терапија со овие лекови.

Други лекови

Во студиите за интеракции со валсартан не се утврдени интеракции со клиничко значење помеѓу валсартан и некоја од следните супстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

Педијатриска популација

При хипертензија кај деца и адолесценти, каде што постоечките бубрежни абнормалности се вообичаени, се препорачува внимателност при истовремената употреба на валсартан и други лекови кои го инхибираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот, што може да доведе до зголемување на серумските нивоа на калиумот. Реналната функција и нивото на серумскиот калиум треба да биде внимателно следено.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Употребата на ангиотензин II рецепторните антагонисти не се препорачува за време на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторните антагонисти е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точка 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 поврзан со употребата на ангиотензин II рецепторните антагонисти, сличен ризик може да постои и за оваа група на лекови.

Освен, доколку продолжувањето на терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти се смета за неопходно, кај пациентките кои планираат бременост оваа терапија треба да се замени со алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат познат безбедносен профил на употреба за време на бременоста. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти треба веднаш да се прекине, и доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија.

За терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти во вториот и третиот триместар од бременоста е познато дека може да предизвика фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидрамнион, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3)

Доколку ангиотензин II рецепторните антагонисти се употребувале по вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучна контрола на реналната функција и на черепот. Доенчињата чии мајки земале ангиотензин II рецепторни антагонисти треба да бидат внимателно следени поради можна појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доење

Поради тоа што не постојат информации за употребата на валсартан за време на доењето, наместо валсартан, се препорачува да се користат алтернативни терапии со подобро утврден безбедносен профил за време на доењето, особено кога се дои новороденче или прерано родено бебе.

Плодност

Валсартан не довел до појава на несакани дејства врз репродуктивната способност на стаорците мајјаци и женки во дози до 200 mg/kg дневно. Оваа доза е 6 пати поголема од максималната препорачана доза кај човекот врз основа на mg/m² (пресметките се базирани на перорална доза од 320 mg/дневно и на пациент со телесна тежина од 60 kg).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не постојат студии за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини. При возење или при ракување со машини треба да се има во предвид дека може да дојде до појава на вртоглавица или замор.

4.8 Несакани дејства

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

Несаканите реакции пријавени во рамки на клиничките студии, пост-маркетиншкото искуство и лабораториските наоди се наведени подолу според класата на системи на органи.

Несаканите дејства се подредени според честотата на појавување, почнувајќи од најчестите, со користење на следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), многу ретки ($<1/10\ 000$), непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци).

. Во рамки на секоја група, несаканите дејства се подредени според намалување на сериозноста.

Не е возможно да им се одреди фреквенцијата на сите несакани реакции кои се пријавени во пост-маркетиншкото искуство и во лабораториските наоди, па затоа тие се наведени со „непозната“ честота.

Хипертензија

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Непознати	намалено ниво на хемоглобин, намалено ниво на хематокрит, неутропенија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Непознати	хиперсензитивност, вклучувајќи серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Непознати	зголемување на нивоата на серумски калиум, хипонатремија
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт	
Помалку чести	вертиго
Васкуларни нарушувања	
Непознати	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Помалку чести	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	
Помалку чести	болка во stomакот
Хепато-билијарни нарушувања	
Непознати	покачување на вредностите на функцијата на црниот дроб, вклучувајќи зголемување на нивото на серумски билирубин

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Непознати	ангиоедем, булозен дерматитис, исип, пруритус
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
Непознати	миалгија
Ренални и уринарни нарушувања	
Непознати	ренална инсуфициенција и нарушување, покачување на нивото на серумски креатинин
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
Помалку чести	замор

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивното дејство на валсартан бил проучуван во две рандомизирани, двојно слепи клинички студии (секоја проследена со период на екстензија или студија) и една отворена студија. Овие студии вклучија 711 педијатриски пациент на возраст од 6 до помалку од 18 години со и без хронична бубрежна болест (СКД), од кои 560 пациенти примија валсартан. Со исклучок на изолирани гастроинтестинални нарушувања (како што се болки во stomакот, гадење, повраќање) и вртоглавица, не се утврдени значајни разлики во однос на видот, фреквенцијата и интензитетот на несаканите дејства помеѓу безбедносниот профил кај педијатриските пациенти на возраст од 6 до помалку од 18 години и оној што е претходно наведен за возрасните пациенти.

Невро-когнитивната проценка и проценката на развојот на педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години не покажала севкупно клинички значајно негативно влијание по терапијата со валсартан во период до една година.

Беше спроведена една здружена анализа на 560 педијатриски хипертензивни пациенти (на возраст од 6 до 17 години), кои биле на терапија со валсартан како монотерапија [n=483] или комбинација на антихипертензивна терапија вклучително и валсартан [n=77]. Од 560 пациенти, 85 (15,2%) имаа СКД (базна линија GFR <90 mL/min/1,73m²). Вкупно, 45 (8,0%) пациенти ја прекинаа студијата како резултат на несакани дејства. Вкупно 111 (19,8%) пациенти доживеаа несакани реакции од лекот (ADR), со главоболка (5,4%), зашеметеност (2,3%), и хиперкалемија (2,3%) кои беа најмногубројни. Кај пациенти со СКД, најчести несакани дејства беа: хиперкалемија (12,9%), главоболка (7,1%), зголемено ниво на креатинин во крвта (5,9%), и хипотензија (4,7%). Кај пациенти без СКД, најчести несакани дејства беа: главоболка (5,1%) и зашеметеност (2,7%). Несаканите дејства беа почести кај пациенти кои беа на терапија со валсартан во комбинација со други антихипертензивни лекови, отколку само со валсартан.

Антихипертензивното дејство на валсартан кај деца од 1 до помалку од 6 годишна возраст е евалуирано во три рандомизирани, двојно слепи клинички студии (секоја проследена со период на продолжување. Во првата студија кај 90 деца на возраст од 1 до помалку од 6 години, биле забележани два смртни случаи и изолирани случаи на значителни покачувања на нивоата на црнодробни трансминази. Овие случаи се појавиле кај популацијата со значајни ко-морбидитети. Причинско-последична врска со валсартан не била утврдена. Во следните две студии во кои биле рандомизирани 202 деца на возраст од 1 до помалку од 6 години, при терапијата со валсартан не било забележано значително покачување на нивоата на црнодробни трансминази, ниту смртен случај.

Во здружена анализа на две последователни студии кај 202 деца со хипертензија (на возраст од 1 до помалку од 6 години), сите пациенти беа на монотерапија со валсартан во двојно слепи периоди (исклучувајќи го плацебо периодот на повлекување). Од овие, 186 пациенти продолжија во екстензивна студија или во отворен период. Од овие 202 пациенти, 33 (16,3%)

имаа СКД (базна линија eGFR <90 ml/min). Во двојно слепиот период, два пациенти (1%) ја прекинаа терапијата како резултат на несакани дејства и во отворениот период или во екстензивниот период четири пациенти (2,1%) ја прекинаа терапијата како резултат на несакани дејства. Во двојно слепиот период, 13 (7,0%) пациенти доживеаа најмалку едно несакано дејство. Најчести несакани дејства беа: повраќање n=3 (1,6%) и дијареа n=2 (1,1%). Имаше едно несакано дејство (дијареа) во СКД групата. Во отворениот период, 5,4% од пациентите (10/186) имаа најмалку едно несакано дејство. Најчесто несакано дејство беше намалување на апетитот што беше пријавено кај два пациенти (1,1%). Кај двата пациенти во двојно слепиот период и во отворениот период, беше пријавена хиперкалемија кај еден пациент во секој период. Немаше појава на случаи на хипотензија или зашеметеност во двојно слепиот и во отворениот период.

Хиперкалемијата била почесто забележана кај деца и адолесценти на возраст од 1 до помалку од 18 години со постоечко хронично заболување на бубрезите (СКД). Ризикот од хиперкалемија може да биде повисок кај деца на возраст од 1 до 5 годишна возраст во споредба со деца на возраст од 6 до помалку од 18 годишна возраст.

Безбедносниот профил забележан во контролираните клинички студии кај возрасни пациенти по доживеан миокарден инфаркт и/или со срцева слабост се разликува од севкупниот безбедносен профил забележан кај пациентите со хипертензија. Ова може да е поврзано со постоечката болест на пациентите. Несаканите реакции што се забележани кај возрасни пациенти по преживеан миокарден инфаркт и/или со срцева слабост се наведени подолу.

Доживеан миокарден инфаркт и/или срцева слабост (проучено само кај возрасни пациенти)

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Непознати	тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Непознати	хиперсензитивност, вклучувајќи серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Помалку чести	хиперкалемија
Непознати	зголемување на нивоата на серумски калиум, хипонатремија
Нарушувања на нервниот систем	
Чести	вртоглавица, постурална вртоглавица
Помалку чести	синкопа, главоболка
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт	
Помалку чести	вертиго
Кардијални нарушувања	
Помалку чести	кардијална инсуфициенција
Васкуларни нарушувања	
Чести	хипотензија, ортостатска хипотензија
Непознати	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Помалку чести	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	
Помалку чести	гадење, дијареја
Хепато-билијарни нарушувања	
Непознати	покачување на вредностите на функцијата на црниот дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	



Помалку чести	ангиоедем
Непознати	булозен дерматитис, исип, пруритус
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
Непознати	миалгија
Ренални и уринарни нарушувања	
Чести	ренална инсуфициенција и нарушување
Помалку чести	акутна ренална инсуфициенција, покачување на нивоата на серумски креатинин
Непознати	зголемување на нивоата на уреа и азот во крвта
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
Помалку чести	астенија, замор

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со валсартан може да резултира со значителна хипотензија, што може да доведе до намалено ниво на свест, циркулаторен колапс и/или 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 треба да се коригира крвниот волумен.

Валсартан не се отстранува по пат на хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: ангиотензин II антагонисти, обични. АТС код: С09СА03

Валсартанот е перорално активен, потентен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Тој се врзува селективно за под-типот на рецептори AT₁, кои се одговорни за познатите дејства на ангиотензин II. Зголеменото ниво на ангиотензин II, по блокадата на AT₁-рецепторите со валсартан, може да ги стимулира неблокираните AT₂-рецептори, со што настанува противтежа на дејството на AT₁-рецепторите.

Валсартан не покажува парцијална агонистичка активност кон AT₁-рецепторите и има многу поголем афинитет за AT₁-рецепторите (за приближно 20,000 пати поголем) отколку за AT₂-рецепторите. Не постојат податоци дека валсартанот се врзува за хормонските рецептори или дека ги блокира останатите хормонски рецептори или јонски канали за кои е познато дека се значајни за кардиоваскуларната регулација.

Валсартанот не го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим - АКЕ (познат и како кининаза II) кој го конвертира ангиотензин I во ангиотензин II и го разградува брадикининот. Бидејќи немаат дејство на АКЕ и не ги зголемуваат нивоата на брадикининот или супстанцијата P, ангиотензин II антагонистите вообичаено не треба да бидат поврзани со појава



на кашлање. Во клиничките испитувања во кои валсартанот бил споредуван со некој АКЕ инхибитор, инциденцата на сувата кашлица била значајно ($p < 0,05$) помала кај пациентите кои биле третирани со валсартан во споредба со оние кои биле третирани со некој АКЕ-инхибитор (2,6% наспроти 7,9%, соодветно). Во едно клиничко испитување кај пациенти кои имале анамнеза на сува кашлица за време на терапијата со АКЕ инхибитор, кај 19,5% од испитаниците 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 притоа да влијае на пулсот.

Кај повеќето пациенти, по употребата на единечна орална доза, антихипертензивната активност се појавува 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 максималното дејство се одржува во период од 4 недели и трае во тек на долготрајната терапија. Кога валсартан се комбинира со хидрохлоротиазид, се постигнува значително дополнително намалување на крвниот притисок.

Наглото прекинување на терапијата со валсартан не било асоцирано со повратна хипертензија или со други несакани клинички настани.

Кај хипертензивните пациенти со дијабетес тип 2 и со микроалбуминурија, докажано е дека валсартанот ја намалува екскрецијата на албумини во урината. Во студијата MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) било испитувано намалувањето на екскрецијата на албумини во урината (UAE) 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) кај пациентите третирани со валсартан и приближно 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 до 14,9) кај пациентите третирани со амлодипин, покрај сличните стапки на намалување на крвниот притисок во двете групи.

Во студијата DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) била испитувана ефикасноста на валсартан 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 зачувана функција на бубрезите (средна вредност на креатинин = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Пациентите биле рандомизирани на една од трите дози на валсартан (160, 320 и 640 mg еднаш дневно) и биле третирани во тек на 30 недели. Целта на студијата била да се утврди оптималната доза на 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 намалена за 36% во однос на почетните вредности при терапијата со 160 mg валсартан (95% CI: 22-47%), и за 44% при терапијата со 320 mg валсартан (95% CI: 31-54%). Било заклучено дека валсартан 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 Валсартан при акутен миокарден инфаркт (VALsartan In Acute myocardiAl iNfarcTion trial (VALIANT)) е една рандомизирана, контролирана, мултинационална, двојно слепа студија кај 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 $\leq 40\%$, со радионуклидна вентрикулографија, или со $\leq 35\%$ со ехокардиографија или вентрикуларна контрастна ангиографија). Во рок од 12 часа до 10 дена по почетокот на симптомите на миокарден инфаркт, пациентите биле рандомизирани да примаат валсартан, каптоприл или комбинација од двата лека. Средното времетраење на терапијата изнесувало две години. Примарната крајна точка била времето до

морталитет поради која било причина.

Валсартан бил подеднакво ефикасен како и каптоприл во намалувањето на морталитетот поради која била причина по доживеан миокарден инфаркт. Вкупниот морталитет бил сличен кај 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 моно-терапијата со каптоприл. Немало разлика помеѓу валсартанот и каптоприлот во однос на вкупниот морталитет во зависност од возраста, полот, расата, основните терапии или постоечката болест. Валсартанот исто така бил ефикасен во продолжување на времето до појава на кардиоваскуларен морталитет и во намалувањето на кардиоваскуларниот морталитет, намалување на хоспитализацијата поради срцева слабост, рекурентниот миокарден инфаркт, на реанимиран кардијален арест, и нефатален мозочен удар (секундарна крајна точка). Безбедносниот профил на валсартан 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. Прекин на терапијата поради различни нарушувања на реналната функција било забележано 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 морталитет, во кардиоваскуларниот морталитет или во морбидитетот кога биле давани бета-блокатори заедно со комбинацијата на валсартан + каптоприл, валсартан како моно-терапија или каптоприл како моно-терапија. Независно од терапијата, морталитетот бил помал во групата на 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 една 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 кои ја примале вообичаената терапија, NYHA класа II (62%>), III (36%) и IV (2%), со ејекциона фракција на левата комора < 40% и внатрешен дијаметар на левата комора при дијастола >2,9 cm/m². Основната терапија вклучувала АКЕ инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокатори (36%). Средното времетраење на следењето било приближно две години. Средната дневна доза на валсартанот во Val-HeFT студијата била 254 mg. Студијата имала две примарни крајни точки: вкупниот морталитет (време до настапување на смртта) и композитна крајна точка составена од морталитетот и морбидитетот поради срцевата слабост (време до првиот настан на морбидитет) дефинирана како смрт, ненадејна смрт со реанимација, хоспитализација поради срцева слабост, или интравенска администрација на вазодилататорни лекови во тек на 4 или повеќе часа без хоспитализација.

Смртноста поради сите причини била слична ($p = NS$) во групата која примала валсартан (19,7%) и 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 (композитната крајна точка составена од морталитет и морбидитет била 21,9% кај групата која примала плацебо наспроти 25,4% кај групата која примала валсартан). Во под-групата 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% за валсартан наспроти 27,1% за плацебо) и композитната крајна точка составена од ризикот за морталитет и морбидитет била значително намалена за 44% (24,9% за валсартан наспроти 42,5% за плацебо). Кај пациентите кои примале АКЕ инхибитор без бета-блокатор вкупната смртност била слична ($p = NS$) кај групата која примала валсартан (21,8%) и кај групата која примала плацебо (22,5%). Ризикот за морталитет и за морбидитет бил значително намален за 18,3% (95% CI: 8%

до 28%) при терапијата со валсартан, 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 симптомите на срцева слабост, вклучувајќи диспнеа, замор, едем и крепитации, во споредба со оние кои примале плацебо. Пациентите кои примале валсартан имале подобар квалитет на живот во однос со оние кои примале плацебо, што било покажано преку промената во резултатот на прашалникот за Квалитетот на Животот на пациентите од Минесота со Срцева Слабост (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 (LVIDD) била значително намалена од почетните вредности до крајната точка, во споредба со групата третирана со плацебо.

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

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET - Глобална Крајна Студија со Телмисартан како монотерапија и во комбинација со Рамиприл) и VA NEPHRON-D (Ветерански прашања за Нефропатијата при Дијабетес) била испитана употребата на комбинацијата на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со тип 2 дијабетес мелитус, придружена со докази за оштетување на органите.

VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значајно корисно дејство врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и mortalitetot, а бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори поради тоа не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Студија со Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларно и бубрежно заболување како крајни точки) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокатори кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано, поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларната смрт и удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така негативните дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто пријавени кај групата третирана со алискирен отколку кај групата третирана со плацебо.

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивното дејство на валсартан било испитувано во четири рандомизирани, двојно-слепи клинички студии кај 561 педијатриски пациенти на возраст од 6 до помалку од 18 години и кај 165 педијатриски пациенти на возраст од 1 до 6 години. Реналните и уринарните нарушувања и дебелината се најчестите постоечки здравствени состојби кои потенцијално придонесуваат за појавата на хипертензија кај децата кои учествувале во овие студии.

Клиничко искуство кај деца на возраст од 6 години или постари

Во една клиничка студија што вклучила 261 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години, пациентите кои тежеле <35 kg добиле таблети валсартан во дози од 10 mg, 40 mg или 80 mg дневно (ниски, средни и високи дози), и пациентите кои тежеле ≥35 kg добиле таблети валсартан во дози 20 mg, 80 mg и 160 mg дневно (ниски, средни и високи дози). На крајот на 2-рата недела, валсартан го намалил и систолниот и дијастолниот крвен притисок на начин кој бил дозно зависен.



Генерално, трите дози на валсартан (ниска, средна и висока) значително го намалиле систолниот крвен притисок за 8, 10, 12 mmHg од основната линија, соодветно. Пациентите биле повторно рандомизирани да продолжат да добиваат иста доза на валсартан или биле префрлени на плацебо. Кај пациенти кои продолжиле да примаат средни и високи дози на валсартан, систолниот крвен притисок на крајот бил за -4 и -7 mmHg понизок, отколку кај пациентите кои примале терапија со плацебо. Кај пациентите кои примале ниска доза на валсартан, систолниот крвен притисок на крај бил сличен на оној кај пациентите кои примале терапија со плацебо. Свкупно, дозно зависното антихипертензивно дејство на валсартан било конзистентно кај сите демографски подгрупи.

Во втора клиничка студија кај 300 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до помалку од 18 години, пациентите биле рандомизирани да примаат таблети валсартан или еналаприл во период од 12 недели. Децата со телесна тежина помеѓу ≥ 18 kg и < 35 kg добиле 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл; децата со телесна тежина помеѓу ≥ 35 kg и < 80 kg добиле 160 mg валсартан или 20 mg еналаприл; децата со телесна тежина ≥ 80 kg добиле 320 mg валсартан или 40 mg еналаприл. Намалувањето на систолниот крвен притисок бил сличен кај пациентите кои примале валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mmHg) (не-инфериорна р-вредност $< 0,0001$). Конзистентни резултати се забележани и за дијастолниот крвен притисок со намалување од 9,1 mmHg и 8,5 mmHg при терапијата со валсартан и еналаприл, соодветно.

Во трета отворена клиничка студија, која вклучува 150 педијатриски пациенти со хипертензија од 6 до 17 годишна возраст, кои се подобни пациенти (систолен крвен притисок ≥ 95 ти перцентил за возраста, полот и висината) беа на терапија на валсартан во период од 18 месеци за евалуација на безбедноста и толерабилноста. Од 150 пациенти кои учествуваат во студијата, 41 пациент исто така беа на истовремена антихипертензивна терапија. Дозирањето кај пациентите беше во согласност со нивната тежина во категорија за почетна доза и доза на одржување. Пациентите со тежина од > 18 до < 35 kg, ≥ 35 до < 80 kg и ≥ 80 до < 160 kg примаа доза од 40 mg, 80 mg и 160 mg и дозата беше титрирана до 80 mg, 160 mg и 320 mg соодветно по една недела. Една половина од пациентите (50,0%, $n=75$) имаа СКД со 29,3% (44) од пациентите имаа СКД фаза 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1,73m²) или фаза 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73m²). Средното намалување на систолниот крвен притисок беше 14,9 mmHg кај сите пациенти (базна линија 133,5 mmHg), 18,4 mmHg кај пациенти со СКД (базна линија 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg кај пациенти без СКД (базна линија 135,1 mmHg). Одреден процент на пациенти кои постигнаа целокупна контрола на крвниот притисок (систолниот и дијастолниот крвен притисок < 95 ти перцентил) беше малку повисоко во СКД групата (79,5%) во споредба со не-СКД групата (72,2%).

Клиничко искуство кај деца помлади од 6 години

Три клинички студии биле спроведени кај 291 пациенти на возраст од 1 до 5 години, . Во овие студии не земале учество деца на возраст под 1 година.

Во првата студија, кај 90 пациенти, дозниот одговор не можел да се демонстрира, но во втората студија кај 75 пациенти, повисоките дози на валсартан биле поврзани со поголеми намалувања на крвниот притисок.,

Третата студија беше 6-неделна, рандомизирана двојно слепа студија за евалуација на одговор на дозата за валсартан кај 126 деца од 1 до 5 годишна возраст со хипертензија, со или без СКД рандомизирани на 0,25 mg/kg или на 4 mg/kg телесна тежина. Крајната точка на редукцијата на средниот систолен крвен притисок (MSBP)/ Средниот дијастолен крвен притисок (MDBP) со валсартан 4,0 mg/kg во споредба со валсартан 0,25 mg/kg беше 8,5/6,8 mmHg и 4,1/0,3 mmHg, соодветно; ($p=0,0157/p<0,0001$). Слично, СКД подгрупата исто покажа редукција на MSBP/MDBP со валсартан 4,0 mg/kg во споредба со 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs 1,2/ +1,3 mmHg).

Европската агенција за лекови ја укина обврската за поднесување на резултатите од студиите со валсартан кај сите подгрупи на педијатриската популација со срцева слабост и срцева слабост

по неодамнешен миокарден инфаркт. Погледнете во точка 4.2 за информации за употребата кај деца.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална употреба на валсартан како моно-терапија, максималните плазматски концентрации се постигнуваат во рок од 2 до 4 часа, при користење на таблетите и во рок од 1 до 2 часа при користење на растворот. Системската експозиција и највисоката концентрација во плазмата на валсартан е приближно 1,7-пати и 2,2-пати повисока кај растворот во споредба со таблетите. Средната апсолутна биорасположивост изнесува 23% за таблетите и 29% за растворот. Храната ја намалува изложеноста на валсартан, (мерено преку вредностите на AUC) за приближно 40% и максималната плазматска концентрација (C_{max}) за приближно 50%, иако по приближно 8 часа од дозирањето, плазматската концентрација на валсартан е слична и доколку е земен на гладно и по земање на храна. Ова намалување на AUC не е придружено со клинички значајно намалување на терапевтското дејство, па затоа валсартан може да се дава со или без храна.

Дистрибуција

Стабилниот волумен на дистрибуција на валсартан по интравенска администрација изнесува приближно 17 литри, што укажува на фактот дека валсартан не се дистрибуира екстензивно во ткивата. Валсартан се врзува во голема мера за плазматските протеини (94-97%), главно за серумските албумини.

Биотрансформација

Валсартанот не се биотрансформира во висок процент и само околу 20% од дозата се претвора во метаболити. Хидрокси-метаболитот бил идентификуван во ниски концентрации во плазмата (помалку од 10% од AUC на валсартан). Овој метаболит е фармаколошки неактивен.

Елиминација

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

Кај пациенти со срцева инсуфициенција

Кај пациентите со срцева инсуфициенција, просечното време за постигнување на максимална концентрација и полувремето на елиминација на лекот се слични како кај здравите волонтери. Вредностите на AUC и на C_{max} на валсартан речиси пропорционално се зголемуваат со зголемување на дозата, во рамки на опсегот на клиничкото дозирање (40 mg до 160 mg два пати дневно). Просечниот фактор на акумулација изнесува приближно 1,7. Клиренсот на валсартан по орална администрација изнесува приближно 4,5 l/час. Возроста не влијае на клиренсот кај пациентите со срцева слабост.

Посебни популации

Постари лица

Нешто повисока системска изложеност на валсартан била забележана кај некои постари пациенти во споредба со младите пациенти. Сепак, не е докажано дека тоа има некакво клиничко значење.

Нарушена ренална функција

Како што се очекува за супстанции кај коишто реналниот клиренс изнесува приближно 30 % од



вкупниот плазматски клиренс, не е утврдена корелација помеѓу реналната функција и системската изложеност на валсартан. Поради тоа, кај пациенти со ренално нарушување не е потребно прилагодување на дозата (креатинин клиренс >10 ml/min). Во моментот нема искуства за безбедноста кај пациенти со креатинин клиренс <10 ml/min и кај пациентите кои се на дијализа, па затоа валсартан треба да се употребува со претпазливост кај овие пациенти (погледнете во точките 4.2 и 4.4). Валсартан се врзува во висок процент за плазматските протеини и поради тоа не може да се отстрани со дијализа.

Хепатално нарушување

Приближно 70% од апсорбираната доза се елиминира преку жолчката, главно во непроменета форма. Валсартан не подлежи на никаква значајна биотрансформација. Двојно зголемување на изложеноста (AUC) било забележано кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување во споредба со здрави волонтери.

Сепак, не била забележана корелација помеѓу концентрацијата во плазмата на валсартан во однос на степенот на хепатална дисфункција. Валсартан не е испитуван кај пациенти со тешка хепатална дисфункција (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација

Во една студија кај 26 хипертензивни педијатриски пациенти (на возраст од 1 до 16 години) на кои им била дадена единечна доза од суспензијата на валсартан (средна вредност: 0,9 до 2 mg/kg, со максимална доза од 80 mg), клиренсот (литри/час /kg) на валсартан бил споредлив за сите возрасти од 1 до 16 години, и сличен на оној кај возрасните кои ја примале истата формулација (погледнете во податоци за абсорпција во точка 5.2).

Нарушена ренална функција

Употребата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс <30 ml/min и педијатриски пациенти на дијализа не е проучена. Поради тоа, кај овие пациенти не се препорачува употребата на валсартан. Не е потребно прилагодување на дозата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс >30 ml/min. Реналната функција и вредностите на серумскиот калиум треба да бидат внимателно следени (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Не-клиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, токсичност на повторена доза, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Кај стаорци, токсичната доза кај мајките (600 mg/kg/дневно) во текот на последните денови од гестацијата и од лактацијата довела до намалена стапка на преживување, намалена телесна тежина и заостанат развој (одвојување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај потомството (погледнете во точка 4.6). Овие дози кај стаорците (600 mg/kg дневно) се приближно 18 пати повисоки од максималната препорачана доза мерена врз основа на mg/m^2 (пресметките се извршени врз основа на перорална доза од 320 mg дневно и на пациент со телесна тежина од 60 kg).

Во не-клиничките студии за безбедност, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна тежина) кај стаорци довеле до намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и биле докажани промени во хемодинамиката на бубрезите (малку зголемена уреа во плазмата, и ренална тубуларна хиперплазија и базофилија кај мајкаците). Овие дози кај стаорците (200 и 600 mg/kg дневно) се приближно 6 и 18 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓето мерена врз основа на mg/m^2 (пресметките се извршени врз основа на орална доза од 320 mg дневно и на пациент со телесна тежина од 60 kg).

Кај мајмуни, лекот во слични дози довел до слични иако потешки промени, особено на бубрезите, каде што поради промените се развила нефропатија, што вклучува и покачена уреа и креатинин.

Хипертрофијата на реналните јукстагломеруларни клетки била забележана кај двата вида. Сите



промени биле резултат на фармаколошкото дејство на валсартан, 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

Дневна перорална доза на валсартан дадена на неонатални/малолетни стаорци (од 7-ми постнатален ден до до 70-ти постнатален ден) во ниски дози од 1 mg/kg/ден (приближно 10 до 35% од максималната препорачана педијатриска доза од 4 mg/kg/ден при системска експозиција) доведува до перзистентно, неповратно оштетување на бубрезите. Горенаведените дејства претставуваат очекуван претеран фармаколошки ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертирачки ензим и на тип 1 блокаторите на ангиотензин II. Таквите дејства се забележани ако стаорците се третираат во текот на првите 13 дена од животот.

Овој период се совпаѓа со 36 недели од бременоста кај луѓето, кој понекогаш може да се прошири до 44 недели по зачнувањето кај луѓето. Стаорците во студијата со валсартан на малолетни стаорци биле дозирани до 70-тиот ден, а не можат да се исклучат дејствата врз бубрежното созревање (постнаталната 4-6 недела). Функционалното бубрежно созревање е континуиран процес во рамки на првата година од животот на луѓето. Како резултат на тоа, клиничкото значење за децата помлади од 1 година може да се исклучи, додека предклиничките податоци не укажуваат на безбедносни проблеми кај децата постари од 1 година.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

лактоза монохидрат
микрокристална целулоза (E460)
повидон
кроскармелоза натриум (E468)
безводна колоидна силика
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетите од 80 mg

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
црвен железно оксид (E172)
макрогол 4000

Филм-обвивка на таблетите од 160 mg

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
жолт железно оксид (E172)
црвен железно оксид (E172)
макрогол 4000

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување



Да се чува во оригиналното пакување на температура до 30°C.

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PE/PVDC фолија, Al фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни упатства за употреба.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Валсакор филм-обложени таблети 80 mg: 11-5827/2
Валсакор филм-обложени таблети 160 mg: 11-5828/2



9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28.06.2007/10.04.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ