

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Валсакор 320 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм обложена таблета содржи 320 mg валсартан.

Екципиенс: лактоза (114 mg/таблета).

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложена таблета.

Таблетите се бледо кафени, биконвексни, имаат форма на капсула и се означени со разделна линија од едната страна.

Таблетите може да се поделат на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија

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

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хипертензија

Препорачана почетна доза на валсартан е 80 mg еднаш дневно. Антихипертензивното дејство е значајно присутно во тек на 2 недели и максимално дејство се постигнува за 4 недели. Кај некои пациенти кај кои крвниот притисок не е соодветно контролиран, дневната доза може да се зголеми на 160 mg и до максимална доза од 320 mg.

Валсартан може да се администрира и во комбинација со други антихипертензивни лекови (погледнете во точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Додавање на диуретик, како што е хидрохлортиазид, дополнително ќе го намали крвниот притисок кај овие пациенти.

Дополнителни информации кај посебни популации

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај постари пациенти.

Ренални нарушувања

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



Хепатални нарушувања

Контраиндицирана е употребата на валсартан кај пациенти со тешки хепатални нарушувања, билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). Кај пациентите со благи до умерени хепатални нарушувања без холестаза, дозата на валсартан не треба да надминува 80 mg.

Педијатриска популација

Педијатриска хипертензија

Деца и адолесценти од 6 до помалку од 18 годишна возраст

Почетна доза е 40 mg еднаш дневно за деца со телесна тежина до 35 kg и 80 mg еднаш дневно за оние со телесна тежина од 35 kg или повеќе. Дозата треба да се прилагоди врз основа на одговорот на крвниот притисок и толерабилноста. За максималните дози кои се испитувани во клинички студии, ве молиме погледнете во долната табела.

Дозите повисоки од оние наведени подолу не се испитувани и заради тоа не се препорачуваат.

Телесна тежина	Максимална доза испитувана во клинички студии
≥ 18 kg до < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg до < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg до ≤ 160 kg	320 mg

Деца до 6 годишна возраст

Достапните податоци се опишани во точките 4.8, 5.1 и 5.2. Безбедноста и ефикасноста на валсартан не се утврдени кај деца на возраст под 1 година.

Употреба кај педијатриски пациенти од 6 до помалку од 18 годишна возраст со ренални нарушувања

Не беше испитувана употребата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс <30 ml/min и педијатриски пациенти на дијализа; па затоа, не се препорачува употреба на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс >30 ml/min. Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и нивото на калиум во серумот (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Употреба кај педијатриски пациенти од 6 до помалку од 18 годишна возраст со хепатални нарушувања

Како и кај возрасните, контраиндицирана е употребата на валсартан кај педијатриски пациенти со тешки хепатални нарушувања, билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). Постои ограничено клиничко искуство за употребата на валсартан кај педијатриски пациенти со благи до умерени хепатални нарушувања. Кај овие пациенти, дозата на валсартан не треба да надминува 80 mg.

Срцева слабост и скорешен миокарден инфаркт кај педијатриски пациенти

Не се препорачува употреба на валсартан за терапија на срцева слабост или скорешен миокарден инфаркт кај деца и адолесценти до 18 годишна возраст поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста.

Начин на администрација

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

4.3 Контраиндикации

- хиперсензитивност на валсартан или на некој од екципиентите.
- тешки хепатални нарушувања, билијарна цироза и холестаза.
- второ и трето тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).

- истовремена употреба на лекот Валсакор и лекови кои содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперкалемија

Не се препорачува истовремена употреба со суплементи на калиум, диуретици кои штедат калиум, супститути на сол кои содржат калиум или други средства кои може да го зголемат нивото на калиум (хепарин). Се препорачува следење на нивото на калиум.

Нарушена ренална функција

Моментално не постои искуство за безбедноста при употреба кај пациенти со креатинин клиренс $< 10 \text{ mL/min}$ и кај пациенти на дијализа, па затоа потребна е претпазливост при употреба на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај возрасни пациенти со креатинин клиренс $> 10 \text{ mL/min}$ (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Хепатални нарушувања

Кај пациентите со благи до умерени хепатални нарушувања без холестаза, потребна е посебна претпазливост при употреба на валсартан (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Пациенти со загуба на натриум и/или течности

Кај пациентите кај кои постои голема загуба на натриум и/или течности, како што се оние кои примаат високи дози на диуретици, во ретки случаи може да настане симптоматска хипотензија по започнување на терапијата со валсартан. Загубата на натриум и/или течности треба да се корегира пред започнување на терапијата со валсартан; на пример, со намалување на дозата на диуретикот.

Ренална артериска стеноза

Кај пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или ренална артериска стеноза на едниот бубрег, не беше утврдена безбедноста на валсартан.

Краткотрајната администрација на валсартан кај 12 пациенти со реноваскуларна хипертензија поради унилатерална ренална артериска стеноза не предизвика значајни промени во реналната хемодинамика, креатининот во серумот или азотот во состав на серумската уреа (BUN). Сепак, други лекови кои влијаат врз ренин-ангиотензин системот може да ги зголемат уреата во крвта и креатининот во серумот кај пациенти со унилатерална ренална артериска стеноза. Затоа, се препорачува следење на бубрежната функција кога пациентите се третираат со валсартан.

Трансплантација на бубрег

Моментално не постои искуство за безбедноста на валсартан кај пациенти кои неодамна имале трансплантација на бубрег.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да се третираат со валсартан затоа што нивниот ренин-ангиотензин систем не е активиран.

Стеноза на аорталната и митралната валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како што е случај и со сите други вазодилататори, потребна е посебна претпазливост кај пациенти кои имаат аортална или митрална стеноза или хипертрофична опструктивна кардиомиопатија (НОСМ).

Бременост

Не треба да се започнува терапија со антагонисти на ангиотензин II рецепторите (AIIRA) за време на бременоста. Освен ако продолжувањето на терапијата со AIIRA се смета за

неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорача друга антихипертензивна терапија која има утврдена безбедност за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со AIIIRA треба веднаш да се прекине и ако е соодветно да се започне со некоја друга терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Историја на ангиоедем

Кај пациенти третирани со валсартан беше забележан ангиоедем, вклучувајќи отекување на ларинксот и глотисот, кој предизвикува опструкција на дишните патишта и/или отекување на лицето, усните, фаринксот и/или јазикот. Некои од овие пациенти претходно имале ангиоедем и при употреба на други лекови вклучувајќи ги и АКЕ инхибиторите. Потребно е веднаш да се прекине терапијата со Валсакор кај пациентите кај кои ќе се развие ангиоедем и Валсакор не треба повторно да се воведува во терапија.

Други состојби со стимулација на ренин-ангиотензин системот

Кај пациентите чија бубрежна функција може да зависи од активноста на ренин-ангиотензин системот (како што се пациентите со тешка конгестивна срцева слабост), терапијата со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим беше поврзана со олигурија и/или прогресивна азотемија и во ретки случаи со акутна ренална слабост и/или смрт. Валсартанот е антагонист на ангиотензин II рецепторите, затоа не може да се исклучи дека употребата на валсартан може да биде поврзана со нарушување на бубрежната функција.

Двојна блокада на Ренин-Ангиотензин-Алдостерон Системот (РААС)

Постојат докази дека истовремена употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот на хипотензија, хиперкалемија, и намалена ренална функција (вклучително акутна ренална слабост). Поради тоа не се препорачува двојна блокада на РААС преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

Доколку терапија со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе само под надзор на специјалист и треба да биде предмет на често 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 бубрежна функција

Употребата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс <30 ml/min и кај педијатриски пациенти на дијализа не беше испитувана, па затоа не се препорачува употреба на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс >30 ml/min (погледнете во точките 4.2 и 5.2). Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и калиумот во серумот за време на терапијата со валсартан. Ова особено важи кога валсартан се дава во присуство на други состојби (покачена телесна температура, дехидратација) кои може да ја нарушат бубрежната функција.

Нарушена хепатална функција

Како и кај возрасните, контраиндицирана е употребата на валсартан кај педијатриски пациенти со тешки хепатални нарушувања, билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3 и 5.2). Постои ограничено клиничко искуство за употреба на валсартан кај педијатриски пациенти со благи до умерени хепатални нарушувања. Кај овие пациенти, дозата на валсартан не треба да надминува 80 mg.

Валсакор содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларп лактаза дефициенција или 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-Алдостерон Системот (РААС) со АРБ, АКЕ инхибитори, или алискирен

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС) преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е асоцирана со зголемена фреквенција за несакани дејства како што се: хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална слабост) споредено со употребата на единечен лек кој делува на РААС (погледнете во точка 4.3, 4.4 и 5.1).

Не се препорачува истовремена употреба

Литиум

При истовремена употреба на литиум со ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори, или ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучувајќи го валсартан, беше забележано реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и токсичност. Ако комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на серумското ниво на литиум. Доколку истовремено се користи и некој диуретик, ризикот од токсичноста на литиумот може дополнително да се зголеми.

Диуретици кои штедат калиум, суплементи на калиум, супститути на сол кои содржат калиум и други супстанции кои може да го зголемат нивото на калиум

Доколку е неопходно да се даде медицински производ кој има влијание врз нивото на калиум во комбинација со валсартан, се препорачува следење на нивото на калиум во плазмата.

Потребна е претпазливост при истовремена употреба

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

Кога антагонистите на ангиотензин II рецепторите се администрираат истовремено со НСАИЛ, може да настане намалување на антихипертензивното дејство. Исто така, истовремената употреба на ангиотензин II антагонисти и НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик за влошување на бубрежната функција и зголемување на нивото на калиум во серумот. Затоа, се препорачува следење на бубрежната функција на почетокот на терапијата, како и соодветна хидратација на пациентот.

Транспортери

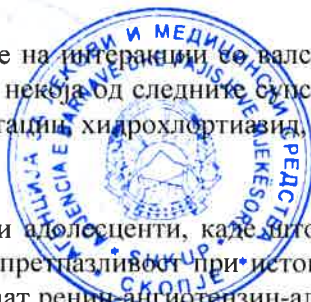
In vitro податоците укажуваат дека валсартан е супстрат на хепаталниот транспортер за превземање OATP1B1/OATP1B3 и на хепаталниот ефлуksen транспортер MRP2. Клиничката важност на овој наод е непозната. Ко-администрацијата на инхибитори на транспортерот за превземање (на пример рифампин, циклоспорин) или на ефлуksниот транспортер (на пример ритонавир) може да ја зголемат системската изложеност на валсартан. Потребно е соодветно внимание при иницирање или прекинување на истовремена терапија со овие лекови.

Други

При студиите за испитување на интеракции со валсартан, не беа утврдени клинички значајни интеракции на валсартан со некоја од следните супстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, ателолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Педијатриска популација

При хипертензија кај деца и адолесценти, каде што е честа појавата на постоечки бубрежни абнормалности, потребна е претпазливост при истовремената употреба на валсартан со други супстанции кои го инхибираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот што може да доведе до зголемување на калиум во серумот. Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и на калиумот во серумот.



4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не се препорачува употреба на Антагонисти на Ангиотензин II Рецепторите (АПРА) во тек на првото тромесечје од бременоста (погледнете во точка 4.4). Контраиндицирана е употребата на АПРА во тек на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот за тератогеност по изложување на АПРА инхибитори во првото тромесечје од бременоста не донесоа заклучок. Сепак, не може да се исклучи благо зголемување на ризикот. Во отсуство на контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со АПРА, се смета дека сличен ризик може да постои и кај оваа група на лекови.

Освен кога продолжувањето на терапијата со АПРА се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат други антихипертензивни третмани кои имаат утврдена безбедност при употреба за време на бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со АПРА треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна друга терапија.

Познато е дека изложувањето на терапија со АПРА за време на второто и третото тромесечје предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена бубрежна функција, олигохидрамниос, ретардирана осификација на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Доколку дојде до изложување на АПРА од второто тромесечје од бременоста, се препорачува ултразвучна проверка на бубрежната функција и черепот.

Потребно е внимателно следење на бебињата чии мајки земале АПРА заради хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доење

Не се достапни информации за употребата на валсартан за време на доење, не се препорачува употреба на валсартан и се преферираат други антихипертензивни третмани со подобро утврдени безбедносни профили при доење, особено при доење на новороденче или предвремено родено бебе.

Плодност

Валсартан немаше несакани дејства врз репродуктивната способност кај машките или женските стаорци при перорални дози до 200 mg/kg дневно. Оваа доза е 6 пати повисока од максимално препорачаната доза кај луѓето врз основа на mg/m² (пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg дневно и пациент со 60 kg).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа спроведени студии за испитување на влијанието врз способноста за возење и ракување со машини. При возење или ракување со машини, треба да се има во предвид дека е можна појава на зашеметеност или замор.

4.8 Несакани дејства

При контролираните клинички студии кај пациенти со хипертензија, вкупната инциденца на несакани дејства беше компарабилна со онаа со плацебо и е конзистентна со фармакологијата на валсартан. Инциденцата на несакани дејства не беше поврзана со дозата или времетраењето на терапијата и исто така не беше утврдена поврзаност со полот, возраста и расата.

Несаканите дејства забележани во клиничките студии, постмаркетинското искуство и лабораториските наоди се наведени подолу според системи на органи.

Несакани дејства

Несаканите дејства се рангирани по редослед на честотата на случување, каде што најчестите се први наведени, применувајќи ја следната конвенција::



- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$),
- непознати (фреквенцијата не може да се утврди од достапните податоци)

Во рамките на секоја од групите поделени по честота на случување, несаканите дејства се наведени по редослед од поголема кон помала сериозност.

За сите несакани дејства забележани од постмаркетиншкото искуство и лабораториските наоди, не е можно да се одреди честота на несаканите дејства, па затоа тие се споменати со "непозната" честота.

Хипертензија

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
непознати	намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот, неутропенија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
непознати	хиперсензитивност вклучувајќи серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
непознати	зголемување на калиум во серумот, хипонатремија
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	
помалку чести	вертиго
Васкуларни нарушувања	
непознати	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
помалку чести	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	
помалку чести	абдоминална болка
Хепато-билијарни нарушувања	
непознати	покачени вредности на хепаталната функција, вклучувајќи зголемен билирубин во серумот
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
непознати	ангиоедем, дерматитис булоза, исип, пруритус
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
непознати	мијалгија
Ренални и уринарни нарушувања	
непознати	ренална слабост и нарушување, покачен креатинин во серумот
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
помалку чести	замор

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивното дејство на валсартан беше испитувано во две рандомизирани, двојно слепи клинички студии (секоја следена со период на екстензија или студија) и една отворена студија. Овие студии вклучија 711 педијатриски пациенти од 6 до 18 години со или без хронична бубрежна болест (ХББ), од кои 560 пациенти примаа валсартан. Со исклучок на

изолирани случаи на гастроинтестинални нарушувања (како што се: абдоминална болка, гадење, повраќање) и вртоглавица, не беа забележани релевантни разлики во однос на типот, фреквенцијата и сериозноста на несаканите дејства помеѓу безбедносниот профил кај педијатриски пациенти од 6 до 18 години и оној предходно забележан кај возрасни пациенти.

Неврокогнитивната проценка и проценката на развојот кај педијатриските пациенти од 6 до 16 годишна возраст не покажа клинички релевантно несакано влијание по терапија со валсартан 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 CKD (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 хиперкалиемија (2,3%) кои беа најмногубројни. Кај пациенти со CKD, најчести несакани дејства беа: хиперкалиемија (12,9%), главоболка (7,1%), зголемено ниво на креатинин во крвта (5,9%), и хипотензија (4,7%). Кај пациенти без CKD, 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 CKD (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 CKD 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 хиперкалиемија кај еден пациент во секој период. Немаше појава на случаи на хипотензија или зашеметеност во двојно слепиот и во отворениот период.

Хиперкалиемијата била почесто забележана кај деца и адолесценти на возраст од 1 до помалку од 18 години со постоечко хронично заболување на бубрезите (CKD). Ризикот од хиперкалиемија 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 при контролираните клинички студии кај возрасни пациенти со постмиокарден инфаркт и/или срцева слабост се разликува од вкупниот безбедносен профил забележан кај хипертензивни пациенти. Ова може да е поврзано со постоечкото заболување на пациентот. Несаканите дејства кои се појавија кај возрасни пациенти по миокарден инфаркт и/или оние со срцева слабост се наведени подолу:

Постмиокарден инфаркт и/или срцева слабост (испитувани 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 калиум во серумот, хипонатремија
Нарушувања на нервниот систем	
чести	вртоглавица, постурална вртоглавица
помалку чести	синкопа, главоболка
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	
помалку чести	вртоглавица
Кардијални нарушувања	
помалку чести	кардијална слабост
Васкуларни нарушувања	
чести	хипотензија, ортостатска хипотензија
непознати	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
помалку чести	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	
помалку чести	гадење, дијареа
Хепато-билијарни нарушувања	
непознати	покачувања на вредностите на црнодробната функција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
помалку чести	ангиоедем
непознати	дерматитис булоза, исип, пруритус
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
непознати	мијалгија
Ренални и уринарни нарушувања	
чести	ренална слабост и нарушување
помалку чести	акутна ренална слабост, зголемување на креатинин во серумот
непознати	зголемување на уреа 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 забележителна хипотензија, што може да доведе до намалено ниво на свесност, циркулаторен колапс и/или шок.

Терапија

Терапевтските мерки зависат од времето на ингестија и од типот и тежината на симптомите. Стабилизацијата на циркулаторната состојба е од примарна важност.

Доколку се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во хоризонтална положба и потребна е корекција на волуменот на крвта. Валсартан не може да се отстрани со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антагонисти на ангиотензин II рецепторите, чисти. АТС код: C09CA03.

Валсартанот е перорално активен, силен и специфичен антагонист на ангиотензин II (Ang II) рецепторите. Дејствува селективно на AT₁ рецепторниот подтип кој е одговорен за познатите дејства на ангиотензин II. Зголеменото ниво на Ang II во плазмата по блокада на AT₁ рецепторот со валсартан може да го стимулира неблокираниот AT₂ рецептор кој врши контра баланс на дејството на AT₁ рецепторот. Валсартанот нема парцијално агонистичко дејство врз AT₁ рецепторот и има многу поголем (околу 20,000 пати) афинитет за AT₁ рецепторот отколку за AT₂ рецепторот. Не е познато дека валсартан се врзува или блокира некои други хормонски рецептори или јонски канали за кои е познато дека се важни за кардиоваскуларната регулација.

Валсартанот не го инхибира АКЕ (познат и како киназа II), кој го претвора Ang I до Ang II и го разградува брадикининот. Затоа што нема дејство врз АКЕ и нема потенцирање на брадикининот или супстанција Р, антагонистите на ангиотензин II рецепторите не се поврзани со кашлање. При клиничките студии во кои валсартан беше споредуван со некој АКЕ инхибитор, инциденцата за појава на сува кашлица беше значајно ($p < 0,05$) помала кај пациентите третирани со валсартан отколку кај оние третирани со АКЕ инхибитор (2,6% наспроти 7,9%). При една клиничка студија кај пациенти со историја на сува кашлица за време на терапијата со АКЕ инхибитор, кашлица беше забележана кај 19,5% од испитуваните лица кои примаа валсартан и кај 19,0% од оние кои примаа тиазиден диуретик во споредба со 68,5% од оние третирани со АКЕ инхибитор ($p < 0,05$).

Хипертензија

Администрацијата на валсартан кај пациенти со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок без влијание врз пулсот.

Кај повеќето пациенти, по администрацијата на еднократна перорална доза, почеток на антихипертензивното дејство настапува за 2 часа, а максимална редукција на крвниот притисок настапува за 4-6 часа. Антихипертензивното дејство опстојува во тек на 24 часа по дозирањето. При повторено дозирање, антихипертензивното дејство е значајно присутно во тек на 2 недели, а максималните дејства се присутни во тек на 4 недели и опстојуваат во тек на долготрајната терапија. Во комбинација со хидрохлортиазид, се постигнува значајно дополнително намалување на крвниот притисок.

Наглиот прекин на терапијата со валсартан не беше поврзан со повторна појава на хипертензија или некои други несакани клинички настани.



Кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес и микроалбуминурија, беше утврдено дека валсартан ја намалува уринарната екскреција на албумин. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) студијата го испитуваше намалувањето на уринарната екскреција на албумин (UAE) со валсартан (80-160 mg еднаш дневно) наспроти амлодипин (5-10 mg еднаш дневно), кај 332 пациенти со тип 2 дијабетес (просечна возраст: 58 години; 265 мажи) со микроалбуминурија (валсартан: 58 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), нормален или висок крвен притисок и со зачувана бубрежна функција (креатинин во крвта <120 µmol/l). На 24 недели, UAE беше намалена ($p<0,001$) за 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) со валсартан и приближно 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) со амлодипин и покрај сличните стапки на намалување на крвниот притисок во двете групи.

Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) студијата понатаму ја испитуваше ефикасноста на валсартан во намалувањето на UAE кај 391 хипертензивни пациенти (BP=150/88 mm Hg) со тип 2 дијабетес, албуминурија (просечно=102 µg/min; 20-700 µg/min) и зачувана бубрежна функција (просечен креатинин во серумот = 80 µmol/l). Пациентите беа рандомизирани на една од трите дози на валсартан (160, 320 и 640 mg/еднаш дневно) и третирани во тек на 30 недели. Целта на студијата беше да се утврди оптималната доза на валсартан за намалување на UAE кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес. На 30 недели, процентуалната промена на UAE беше сигнификантно намалена за 36% од базната линија со валсартан од 160 mg дневно (95% CI: 22 до 47%) и за 44% со валсартан од 320 mg дневно (95% CI: 31 до 54%). Беше заклучено дека дозите на валсартан од 160 до 320 mg предизвикаа клинички значајни намалувања на UAE кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес.

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

Две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитаа употребата на комбинација на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET беше студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или дијабетес мелитус тип 2 пропратено со доказ за оштетување на целен орган. VA NEPHRON-D беше студија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетична нефропатија. Овие студии не покажаа значителен бенефит на реналните и/или кардиоваскуларните исходи и смртност, додека беше забележан зголемен ризик за хиперкалиемија, акутно бубрежно оштетување и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни за други АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори. Затоа АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) беше студија дизајнирана да го испита бенефитот од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест, или и двете. Студијата беше прекината предвреме поради зголемениот ризик за несакани исходи. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар беа нумерички значително почести во групата со алискирен отколку во плацебо групата и несаканите дејства и сериозните несакани дејства кои беа од интерес (хиперкалиемија, хипотензија и ренална дисфункција) беа почести во групата со алискирен отколку во плацебо групата.

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивните дејства на валсартан беа испитувани во 4 рандомизирани, двојно слепи клинички студии кај 561 педијатриски пациенти од 6 до помалку од 18 годишна возраст и 165 педијатриски пациенти од 1 до 6 годишна возраст. Бубрежни и уринарни заболувања, како и дебелината беа најчестите медицински состојби за кои се смета дека допринеле за појава на хипертензија кај децата вклучени во овие студии.

Клиничко искуство кај деца на возраст од 6 години или повеќе

Во една клиничка студија во која беа вклучени 261 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години, пациентите со телесна тежина <35 kg примаа таблети валсартан од 10, 40 или 80 mg дневно (ниски, средни и високи дози), додека пациентите со тежина ≥35 kg примаа таблети валсартан од 20, 80 и 160 mg дневно (ниски, средни и високи дози). По две недели, валсартан ги намали и систолниот и дијастолниот крвен притисок на дозно зависен начин. Свкупно, трите дозни нивоа на валсартан (ниски, средни и високи) значајно го намалија систолниот крвен притисок за 8, 10, 12 mm Hg од базната линија, соодветно. Пациентите беа повторно рандомизирани или да продолжат со примање на истата доза на валсартан или беа префрлени на плацебо. Кај пациентите кои продолжија да ги примаат средните и високите дози на валсартан, систолниот крвен притисок беше за -4 и -7 mm Hg понизок отколку кај пациентите кои беа на плацебо. Кај пациентите кои ја примаа ниската доза на валсартан, систолниот крвен притисок беше сличен со оној кај пациентите од плацебо групата. Свкупно, дозно зависното антихипертензивно дејство на валсартан беше конзистентно во сите демографски подгрупи.

Во втора клиничка студија во која беа вклучени 300 хипертензивни педијатриски пациенти од 6 до помалку од 18 годишна возраст, соодветните пациенти беа рандомизирани да примаат валсартан или еналаприл таблети во тек на 12 недели. Децата со телесна тежина помеѓу 18 kg и 35 kg примаа валсартан од 80 mg или еналаприл од 10 mg; оние помеѓу 35 kg и 80 kg примаа валсартан од 160 mg или еналаприл од 20 mg; оние над 80 kg примаа валсартан од 320 mg или еналаприл од 40 mg. Намалувањата на систолниот крвен притисок беа компарабилни кај пациентите кои примаа валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mm Hg) (неинфериорна р-вредност <0,0001). Конзистентни резултати беа забележани кај дијастолниот крвен притисок со намалувања од 9,1 mmHg и 8,5 mmHg со валсартан и еналаприл, соодветно.

Во трета, отворена клиничка студија, која вклучува 150 педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 17 години, подобни пациенти (систолен крвен притисок ≥95ти перцентил за возраст, пол и висина) беа на терапија со валсартан во период од 18 месеци за да се евалуира безбедноста и толерабилноста. Од 150 пациенти кои партиципираа во оваа студија, 41 пациент исто така примија истовремена антихипертензивна терапија. Пациентите беа дозирани врз основа на нивната телесна тежината за почетна доза и доза на одржување. Пациентите со тежина >18 до < 35 kg, ≥35 до < 80 kg и ≥ 80 до < 160 kg примија 40 mg, 80 mg и 160 mg и по една недела дозите беа титрирани до 80 mg, 160 mg и 320 mg соодветно. Една половина од пациентите кои беа вклучени (50,0%, n=75) имаа ХББ со 29,3% (44) од пациентите кои имаа ХББод степен 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1,73m²) или степен 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73m²). Средна редукција на систолниот крвен притисок беше 14,9 mmHg кај сите пациенти (базна линија 133,5 mmHg), 18,4 mmHg кај пациенти со ХББ (базна линија 134,9 mmHg) и 11,5 mmHg кај пациенти без ХББ (базна линија 135,1 mmHg). Процентот на пациенти кои постигнаа свкупна контрола на крвниот притисок (на систолниот и дијастолниот крвен притисок <95ти перцентил) бил малку повисок во групата со ХББ (79,5%) во споредба со групата без ХББ (72,2%).

Клиничко искуство кај деца до 6 годишна возраст

Три клинички студии беа спроведени кај 291 пациенти од 1 до 5 годишна возраст. Во овие студии не беа вклучени деца помали од 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 се откажа од обврската да ги поднесува резултатите од студиите со валсартан кај сите подгрупи на педијатриската популација со срцева слабост и срцева слабост по скорешен миокарден инфаркт. Погледнете во точка 4.2 за повеќе информации поврзани со педијатриската употреба.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација само на валсартан, максимална концентрација на валсартан во плазмата се постигнува за 2 до 4 часа со таблети и за 1 до 2 часа со употреба на раствор. 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. Просечната апсолутна биорасположивост е 23% и 39% со формулацијата на таблети и раствор, соодветно. Храната ја намалува изложеноста (измерено преку AUC) на валсартан за приближно 40% и максималната концентрација во плазмата (C_{max}) за приближно 50%, иако околу 8 h по дозирањето, концентрациите на валсартан во плазмата се слични и во групите кои лекот го земале по оброк и во оние кои го земале на гладно. Сепак, ова намалување на AUC не е проследено со клинички значајно намалување на терапевското дејство и затоа валсартан може да се дава независно од храната.

Дистрибуција

Рамнотежниот волумен на дистрибуција на валсартан по интравенска администрација е приближно 17 литри, што укажува на тоа дека валсартан не се дистрибуира значајно во ткивата. Валсартан е врзан со серумските протеини во висок процент (94–97%) претежно со серумскиот албумин.

Биотрансформација

Валсартан не се метаболизира во висок степен затоа што само приближно 20% од дозата е забележана во облик на метаболити. Во плазмата беше забележан хидроксид метаболит во ниски концентрации (помалку од 10% од AUC на валсартан). Овој метаболит не е фармаколошки активен.

Елиминација

Валсартан има кинетика на мултиекспоненцијално опаѓање ($t_{1/2a} < 1h$ и $t_{1/2b}$ приближно 9 h). Валсартан примарно се елиминира по пат на билијарна екскреција во фецесот (приближно 83% од дозата) и ренално преку урината (околу 13% од дозата), претежно како непроменет лек. По интравенска администрација, плазма клиренсот на валсартан е околу 2 l/h и неговиот ренален клиренс е 0,62 l/h (околу 30% од вкупниот клиренс). Полу-животот на валсартан е приближно 6 часа.

Посебни популации на пациенти

Постари лица

Малку повисока системска изложеност на валсартан беше забележана кај некои постари пациенти во споредба со помладите пациенти. Сепак, не беше утврдено дека ова има некоја клиничка значајност.

Нарушена ренална функција

Како што е очекувано за супстанција чиј ренален клиренс изнесува само 30% од вкупниот плазма клиренс, не беше забележана поврзаност помеѓу реналната функција и системската изложеност на валсартан. Според тоа, не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со ренални нарушувања (креатинин клиренс >10 ml/min). Моментално нема искуство за безбедноста кај пациентите со креатинин клиренс <10 ml/min и пациентите на дијализа, па затоа потребна е претпазливост при употреба на валсартан кај овие пациенти (погледнете во точките 4.2 и 4.4). Валсартан во висок процент се врзува со плазма протеините и не се отстранува со дијализа.

Хепатални нарушувања

Приближно 70% од апсорбираната доза се елиминира во жолчката, претежно во непроменета форма. Валсартан не подлежи на забележителна биотрансформација. Удвојување на изложеноста (AUC) беше забележано кај пациенти со благи до умерени хепатални нарушувања во споредба со здрави лица. Сепак, не беше забележана поврзаност помеѓу концентрациите на валсартан во плазмата наспроти степенот на хепаталната дисфункција. Валсартан не беше испитуван кај пациенти со тешка хепатална дисфункција (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација

При една студија на 26 педијатриски пациенти со хипертензија (од 1 до 16 годишна возраст) на кои им беше дадена единечна доза од суспензија на валсартан (просечно: 0,9 до 2 mg/kg, со максимална доза од 80 mg), клиренсот (литри/час/kg) на валсартан беше компарабилен во сите возрасни групи од 1 до 16 години и сличен на оној со возрасните кои ја примаа истата формулација (погледнете во податоци за абсорпција во точка 5.2).

Нарушена ренална функција

Не беше испитувана употребата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс < 30 ml/min и педијатриски пациенти на дијализа, па затоа не се препорачува употреба на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај педијатриските пациенти со креатинин клиренс >30 ml/min. Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и калиум во серумот (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци покажаа дека не постои посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Кај стаорците, токсичните дози за мајката (600 mg/kg дневно) за време на последните денови од гестацијата и лактацијата предизвикаа пониска стапка на преживување, пониска телесна тежина и задоцнет развој (откачување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај младенчињата (погледнете во точка 4.6). Овие дози кај стаорците (600 mg/kg дневно) се приближно 18 пати повисоки од максимално препорачаната доза кај луѓето врз основа на mg/m² (пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg дневно и за пациент од 60 kg).

При неклиничките студии за испитување на безбедноста, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна тежина) кај стаорците предизвикаа намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и докази за промени во реналната хемодинамика (благо покачена плазма уреа, ренална тубуларна хиперплазија и базофилија кај машките). Овие дози кај стаорците (200 и 600 mg/kg дневно) се приближно 6 и 18 пати



поголеми од максимално препорачаната доза за луѓето врз основа на mg/m^2 (пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg дневно и пациент од 60 kg).

Кај одреден вид на мајмуни при слични дози, беа забележани слични иако потешки промени, особено во бубрезите каде промените се развија во нефропатија која вклучи покачена уреа и креатинин.

Хипертрофија на реналните јукстагломеруларни клетки беше исто така забележана кај двата вида. Се смета дека сите промени беа предизвикани од фармаколошкото дејство на валсартан кој предизвикува продолжена хипотензија, особено кај одреден вид на мајмуни. При тераписки дози на валсартан кај луѓето, се смета дека хипертрофијата на реналните јукстагломеруларни клетки нема некое значење.

Педијатриска популација

Дневното перорално дозирање на валсартан кај новородените/младите стаорци (од 7-миот до 70-тиот постнатален ден) при ниски дози од 1 mg/kg дневно (приближно 10-35% од максималната препорачана педијатриска доза од 4 mg/kg дневно врз основа на системската изложеност) предизвика перзистентно, иреверзибилно оштетување на бубрезите. Горенаведените дејства претставуваат очекувано пренагласено фармаколошко дејство од инхибиторите на ангиотензин -конвертирачкиот ензим и тип 1 блокаторите на ангиотензин II рецепторите; вакви дејства се забележани ако стаорците се третираат за време на првите 13 дена од животот.

Овој период соодветствува со 36 неделната гестација кај луѓето, што повремено може да продолжи до 44 недели по зачнувањето кај луѓето. Стаорците во јувенилната студија со валсартан беа дозирани до 70-тиот ден и не можат да се исклучат дејствата врз реналното созревање (постнатални 4-6 недели). Функционалното ренално созревање е процес кој трае во тек на првата година од животот кај луѓето. Како последица на тоа, не може да се исклучи клиничката значајност кај деца до 1 година, додека предклиничките податоци не укажуваат на потреба од загриженост за безбедноста кај деца постари од 1 година.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

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

Филм-обвивка на таблетата:

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

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PE/PVDC фолија, Al фолија): 28 филм-обложени таблети (2 блистери со по 14 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

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

28 филм-обложени таблети: 15-5696/14

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

Датум на првото решение: 31.12.2014/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

