

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Valsacor® 80 mg film tableta të mbështjellura

Valsacor® 160 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 80 mg ose 160 mg valsartan.

Eksipientë me efekt të njohur:

	80 mg film tableta të mbështjellura	160 mg film tableta të mbështjellura
Laktoza	28,50 mg/tableta	57,00 mg/tableta

Për një listë të të gjithë eksipientëve, shiqoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACUETIKE

Film tableta të mbështjellura.

80 mg film tableta të mbështjellura janë ngjyrë rozë, të rrumbullakëta, bikonvekse të shënuara në njërën anë. Tableta mund të ndahet në dy doza të barabarta.

160 mg film tableta të mbështjellura janë ngjyrë të verdhë-kafe, ovale, bikonvekse të shënuara në njërën anë. Tableta mund të ndahet në dy doza të barabarta.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Hipertension

Trajtimi i hipertensionit esencial te të rriturit dhe hipertensionit te fëmijët dhe adoleshentët e moshës 6 deri 18 vjeç.

Infarkti i fundit i miokardit

Trajtimi i pacientëve të rritur, klinikisht të qëndrueshëm me infarkt simptomatik të zemrës ose mosfunksionim asimptomatik të ventrikulit të majtë sistolik pas një infarkti të miokardit të kohëve të fundit (12 orë-10 ditë) (shih seksionet 4.4 dhe 5.1).

Insuficienca e zemrës

Trajtimi i pacientëve të rritur me infarkt simptomatik të zemrës kur ACE-inhibitorët nuk mund të përdoren ose si terapi shtesë e ACE-inhibitorëve te pacientët intolerant në beta-blokatorë kur antagonistët e receptorëve mineralokortikoid nuk mund të përdoren (shih seksionet 4.2, 4.4, 4.5 dhe 5.1).

4.2 Mënyra dhe metoda e administrimit

Dozimi

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Hipertensioni

Doza fillesatare e rekomanduar e valsartanit është 80 mg një herë në ditë. Efekti antihipertensiv në thelb është i pranishëm brenda 2 javësh, dhe efektet maksimale arrihen brenda 4 javësh. Te disa pacientë të cilët tensioni i gjakut nuk është i kontrolluar në mënyrë të përshtatshme, doza ditore mund të rritet në 160 mg dhe në një maksimum prej 320 mg.

Valsartan gjithashtu mund të administrohet me agjentë të tjerë antihipertensiv (shih seksionet 4.3, 4.4, 4.5 dhe 5.1). Shtimi i një diuretiku, të tillë si hidroklorotiazid, do të ul tensioni e gjakut madje edhe më tej te këta pacientë.

Infarkti i fundit i miokardit

Te pacientët klinikisht stabil, terapia mund të iniciohet menjëherë pas 12 orëve pas një infarkt miokardi. Pas një dozë fillestare prej 20 mg dy herë në ditë, valsartani duhet të titrohet në 40 mg, 80 mg, dhe 160 mg dy herë në ditë gjatë disa javëve të ardhshme. Doza e fillimit është siguruar nga një tabletë e ndashme 40 mg.

Doza maksimale objektiv është 160 mg dy herë në ditë. Në përgjithësi, rekomandohet që te pacientët të arrihet niveli i dozës prej 80 mg dy herë në ditë për dy javë pas fillimit të trajtimit dhe se doza e synuar maksimale, 160 mg dy herë në ditë, të arrihet për tre muaj, në bazë të tolerancës së pacientit. Nëse hipotensioni simptomatik ose mund të vijë deri tek mosfunksionimi renal, duhet të konsiderohet reduktimi i dozës.

Valsartanit mund të përdoret te pacientët e trajtuar me terapi tjetër pas infarktiti të miokardit, p.sh. trombolitikët, acid acetilsalicilik, beta bllokatorët, statinat, dhe diuretikët. Kombinim me ACE inhibitorë nuk është i rekomanduar (shih seksionet 4.4 dhe 5.1).

Vlerësimi i pacientëve pas infarktiti të miokardit duhet gjithmonë të përfshijnë vlerësimin e funksionit renal.

Insuficiencia e zemrës

Doza fillestare e rekomanduar e valsartanit është 40 mg dy herë në ditë. Rritja e dozës në 80 mg dhe 160 mg dy herë në ditë duhet të bëhet në intervale të paktën dy javë në dozë më të lartë, sipas tolerancës së pacientit. Është e nevojshme të merret parasysh reduktimi i dozës së diuretikëve të cilët aplikohen njëkohësisht.

Doza ditore maksimale e aplikuar në testimet klinike ka qenë 320 mg valsartan në dy doza të ndara. Valsartan mund të administrohet me terapi të tjera të insuficijencës së zemrës. Megjithatë, kombinimi i trefishtë i një ACE-inhibitori, valsartanit dhe një beta bllokatori ose një diuretiku që kursenë kaliumin nuk rekomandohet (shih seksionet 4.4 dhe 5.1). Vlerësimi i pacientëve me infarkt në zemër gjithmonë duhet të përfshijë vlerësimin e funksionit renal.

Informacion shtesë mbi popullatën e veçantë

Të moshuarit

Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët e moshuar.

Dëmtimi renal

Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët me një klirens të kreatinës > 10 ml/min (shih seksionet 4.4 dhe 5.2).

Dëmtimi hepatic

Valsartani është i kundërrindikuar tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë, cirozë biliare dhe tek pacientët me holestazë (shihni seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.2). Tek pacientët me dëmtim të lehtë deri të mesëm të mëlçisë pa holestazë, doza e valsartanit nuk guxon të jetë më e madhe se 80 mg.

Popullsia pediatrike

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Hipertensioni pediatrik

Fëmijët dhe adoleshentët 6-18 vjeç

Doza fillestare është 40 mg një herë në ditë për fëmijë që peshojnë më pak se 35 kg dhe 80 mg një herë në ditë për ata që peshojnë 35 kg ose më shumë. Doza duhet të rregullohet në bazë të përgjigjes së tensionit të gjakut. Për doza maksimale të studiuara në hulumtime klinike, ju lutem referojuni në tabelën më poshtë.

Doza më të larta se ato të listuara nuk janë studiuar dhe për këtë arsye nuk janë të rekomanduara.

Pesha trupore	Dozat maksimale të studiuara në hulumtimet klinike
≥ 18 kg to < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg to < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg to ≤ 160 kg	320 mg

Fëmijët më të vegjël se 6 vjeç

Të dhënat në dispozicion janë përshkruar në seksionet 4.8, 5.1 dhe 5.2. Megjithatë, siguria dhe efikasiteti i valsartan te fëmijët e moshës 1 deri në 6 vjeç nuk janë vërtetuar.

Përdorimi te pacientët pediatrik të moshës 6 deri 18 vjeç me dëmtim renal

Përdorimi te pacientët pediatrik me klirens të kreatininës <30 ml/min dhe te pacientët pediatrik në dializë nuk është studiuar; prandaj, valsartani nuk rekomandohet te këta pacientë. Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët pediatrik me klirens të kreatininës > 30 ml/min. Funkcioni i veshkave dhe kaliumi në serum duhet të monitorohet nga afër (shih seksionet 4.4 dhe 5.2).

Përdorimi te pacientët pediatrik të moshës 6 deri 18 vjeç me dëmtim hepatic

Ashtu si te të rriturit, valsartan është i kundërlindikuar te pacientët pediatrik me dëmtim të rëndë hepatic, cirrozë biliare dhe te pacientët me kolestazë (shih seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.2). Përvoja klinike me valsartan është e kufizuar te pacientët pediatrik me dëmtim hepatic të lehtë në të moderuar. Doza e valsartanit nuk duhet të kalojë 80 mg te këta pacientë.

Insuficijenca pediatrike e zemrës dhe infarkti i fundit i miokardit

Valsartani nuk rekomandohet për trajtimin e insuficijencë së zemrës apo infarktit të fundit të miokardit te fëmijët dhe të rinjtë nën moshën 18 vjeç për shkak të mungesës së të dhënave për sigurinë dhe efikasitetin.

Metoda e administrimit

Valsartan mund të merret pamvarësisht ushqimit dhe duhet të merret me ujë.

4.3 Kundërlindikimet

Mbindjeshmëria ndaj substancës aktive ose ndaj çfarëdo substance të listuar në seksionin 6.1.

Dëmtim i rëndë hepatic, cirroza biliare dhe kolestaza.

Trimestri i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih seksionet 4.4 dhe 4.6).

Përdorimi i njëkohshëm i Valsacorit me produktet që përmbajnë aliskiren është i kundërlindikuar te pacientët me diabet mellitus ose dëmtim renal (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).

4.4 Përkujdesjet gjatë përdorimit

Hiperkalemia

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Përdorimi i njëkohshëm me suplementet e kaliumit, diuretikët që kursejnë kaliumin, zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium, apo barnat e tjera që mund të rrisin nivelet e kaliumit (heparin, etj.) nuk është i rekomanduar. Monitorimi i kaliumit duhet të bëhet sipas nevojës.

Dëmtim i funksionit renal

Aktualisht nuk ka asnjë përvojë për përdorimin e sigurt të pacientët me klirens të kreatininës <10 ml/min dhe të pacientët në dializë, prandaj, valsartani duhet të përdoret me kujdes te këta pacientë. Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët e rritur me klirens të kreatininës > 10 ml / min (shih seksionet 4.2 dhe 5.2).

Aplikimi i njëkohshëm i ARB – duke përfshirë valsartanin – ose ACEI me aliskiren është i kundërrindikuar tek pacientët me dëmtim të veshkave (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (shihni seksionin 4.3 dhe 4.5).

Funksioni i dëmtuar hepatic

Te pacientët me funksion të dëmtuar hepatic të lehtë në të moderuar pa kolestazë, valsartan duhet të përdoret me kujdes të veçantë (shih seksionet 4.2 dhe 5.2).

Pacientët me hipovolemi dhe / ose hiponatremi

Te pacientët me hipovolemi dhe / ose hiponatremi të rëndë, siç janë ata që marrin doza të larta të diuretikëve, në raste të rralla mund të ndodhë hipotensioni simptomatik, pas fillimit të terapisë me valsartan. Hiponatremia dhe / ose hipovolemia duhet të korrigjohen para fillimit të trajtimit me valsartan; për shembull, duke reduktuar dozën e diuretikut.

Stenozë e arteries renale

Te pacientët me stenozë bilaterale të arteries renale ose stenozë të arteries së veshkës së vetme, përdorimi i sigurt i valsartanit nuk është vërtetuar.

Administrimi afatshkurtër i valsartan te dymbëdhjetë pacientë me hipertension sekondar renovaskular gjatë stenozës së arteries renale nuk sjell ndonjë ndryshim qenësor në hemodinamikën renale, vlerat e kreatininës në serum, apo uresë në gjak. Megjithatë, barnat tjera që ndikojnë në sistemin reninë-angiotensin mund të rrisin urenë në gjak dhe kreatininën në serum te pacientët me stenozën unilaterale të arteries renale. Prandaj, rekomandohet monitorimi i funksionit renal kur pacientët trajtohen me valsartan.

Transplantimi i veshkave

Aktualisht nuk ka asnjë përvojë në përdorimin e sigurt të valsartanit te pacientët që i janë nënshtruar kohët e fundit transplantimit të veshkave.

Hiperaldosteronizmi primar

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar nuk duhet të trajtohen me valsartan pasi që sistemi i tyre reninë-angiotensin nuk është i aktivizuar.

Stenoza e aortës dhe mitrale, kardiomiopatia hipertrofike obstruktive

Ashtu si me të gjithë vazodilatorët e tjerë, nevojitet kujdes i veçantë te pacientët që vuajnë nga stenozë e aortës ose mitrale, ose kardiomiopatie hipertrofike obstruktive (HOCM).

Shtatzënsi

Trajtimi me antagonistët e receptorëve të angiotenzinës II (AIIRAs) nuk duhet të iniciohet gjatë shtatzënisë. Përveç nëse konsiderohet thelbësorë vazhdimi i trajtimit me barnat e grupit AIIRAs, pacientet që planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në trajtimin antihipertenziv alternativ të cilat kanë një profil të vërtetuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur shtatzënia diagnostifikohet, trajtimi me AIIRAs duhet të ndërprehet menjëherë, dhe, në qoftë se është e mundur duhet të fillohet me terapi të përshtatshme, alternative (shih seksionet 4.3 dhe 4.6).

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Infarkt miokardi i fundit

Kombinimi i kaptoprilil dhe valsartanit nuk ka treguar dobi klinike shtesë; në vend të kësaj, rreziku nga efektet anësore është shtuar në krahasim me trajtimin me terapi adekuate (shihni seksionin 4.2 dhe 5.1). Prandaj, kombinimi i valsartanit me një ACE inhibitor nuk është i rekomanduar.

Duhet kushtuar kujdes kur fillohet terapia në pacientët pas infarktiti të miokardit. Vlerësimi i pacientëve pas infarktiti të miokardit duhet gjithmonë të përfshijë vlerësimin e funksionit renal (shih seksionin 4.2).

Përdorimi i valsartanit te pacientët pas infarktiti të miokardit zakonisht rezulton në reduktim të tensionit të gjakut, por ndërprerja e terapisë për shkak të vazhdimin të hipotensionit simptomatik nuk është zakonisht e nevojshme, më kusht që të përcjellen udhëzimet për dozim (shih seksionin 4.2).

Insuficijenca e zemrës

Rreziku nga reagimet anësore, posaçërisht nga hipotensioni, hiperkalemia dhe reduktimi i funksionit të veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave) mund të rritet nëse Valsacor aplikohet në kombinim me frenues ACE. Tek pacientët me insuficiencë të zemrës, kombinimi i trefishtë i frenuesve ACE, bllokuesve beta dhe Valsacorit nuk ka treguar kurrfarë dobi klinike (shih seksionin 5.1). Ky kombinim qartë e rrit rrezikun nga reagimet anësore dhe prandaj nuk rekomandohet. Kombinimi i trefishtë i frenuesve ACE, antagonistëve të receptorëve mineralokortikoid dhe valsartanit gjithashtu nuk rekomandohet. Aplikimi i këtyre kombinimeve duhet të jetë nën mbikqyrje profesionale dhe monitorim të kujdesshëm më të shpeshtë të funksionit të veshkave, elektrolitëve dhe tensionit të gjakut.

Duhet kushtuar kujdes gjatë fillimit të terapisë tek pacientët me insuficiencë të zemrës. Vlerësimi i pacientëve me insuficiencë të zemrës duhet të përfshijë vlerësimin e funksionit të veshkave (shih seksionin 4.2). Aplikimi i Valsacorit tek pacientët me insuficiencë të zemrës zakonisht sjell deri tek reduktimi i caktuar i tensionit të gjakut, por ndërprerja e terapisë për shkak të hipotensionit simptomatik zakonisht nuk është e domosdoshme, me kusht që të respektohen udhëzimet për dozim (shih seksionin 4.2).

Te pacientët tek të cilët funksioni i veshkave mund të varet nga sistemi renin-angiotensin-aldosteron (p.sh. pacientët me insuficiencë kongjестive të rëndë të zemrës), trajtimi me frenues ACE është i lidhur me oliguri dhe/ose azotaemi progresive dhe, në raste të rralla, me dështima akut të veshkave dhe/ose vdekje. Pasi që valsartani është bllokues i receptorëve të angiotensinës II, dëmtimi i funksionit të veshkave nuk mund të përjashtohet gjatë aplikimit të Valsacorit.

Angioedema në anamnezë

Angioedema, duke përfshirë ënjtje të laringut dhe glotisit, që mund të shkaktojë pengim në rrugët e frymëmarrjes dhe / ose ënjtje të fytyrës, buzëve, faringut, dhe / ose gjuhës është raportuar te pacientët e trajtuar me valsartan; disa prej këtyre pacientëve kanë përjetuar më parë angioedemë me marrjen e ACE inhibitorëve tjerë. Valsacor duhet të ndërpritet menjëherë te pacientët të cilët zhvillojnë angioedemë, dhe Valsacor nuk duhet të ri-administrohet (shih seksionin 4.8).

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ka dëshmi se përdorimi i njëkohshëm i ACE-inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose aliskirenit rrit rrezikun e hipotensionit, hiperkalemisë dhe ul funksionin e veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute renale). Prandaj nuk rekomandohet dual bllokada e RAAS përmes përdorimit të kombinuar të ACE-inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose barit aliskiren (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).

Nëse konsiderohet terapia me dual bllokadë absolutisht e nevojshme, kjo duhet të ndodhë vetëm nën mbikqyrje të specializuar dhe me një monitorim të shpeshtë të afërt të funksionit renal, elektrolitëve dhe tensionit të gjakut.

ACE-inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

Popullsia pediatrike

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Dëmtim i funksionit renal

Përdorni te pacientët pediatrik me klirens të kreatininës <30 ml/min dhe te pacientët pediatrik në dializë nuk është studiuar; prandaj, valsartani nuk rekomandohet te këta pacientë. Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët pediatrik me klirens të kreatininës > 30 ml / min (shih seksionet 4.2 dhe 5.2). Funksioni i veshkave dhe kaliumi në serum duhet të monitorohen nga afër gjatë trajtimit me valsartan. Kjo vlen veçanërisht kur valsartan është dhënë në prani të kushteve të tjera (ethe, dehidratim) që mund të dëmtojnë funksionin renal. Përdorimi i njëkohshëm i ARBs - duke përfshirë valsartan - ose i ACEIs me aliskiren është i kundërlinduar te pacientët me dëmtim renal (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (shih seksionet 4.3 dhe 4.5).

Dëmtim i funksionit hepatic

Ashtu si te të rriturit, valsartani është i kundërlinduar te pacientët pediatrik me dëmtim të rëndë hepatic, cirrozë biliare dhe te pacientët me kolestatë (shih seksionet 4.3 dhe 5.2). Përvoja klinike me valsartan është e kufizuar te pacientët pediatrik me dëmtim hepatic të lehtë në të moderuar. Doza e valsartanit nuk duhet të kalojë 80 mg te këta pacientë.

Valsacor përmban laktozë. Pacientët që vuajnë nga sëmundjet e rralla të trashëguara të intolerancës së galaktozës, mangësisë së Lapp laktazës ose malabsorbimit glukozë-galaktozë nuk duhet të marrin këtë bar.

4.5 Ndërveprimet me barna të tjerë dhe ndërveprime të tjera

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angitensin-aldosteron (RAAS)

Të dhënat e hulumtimeve klinike kanë treguar se bllokimi i dyfishtë i sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron (RAAS) përmes përdorimit të kombinuar të ACE-inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose barit aliskiren është i lidhur me një frekuencë më të lartë të efekteve anësore të tilla si hipotension, hiperkalemi dhe ulje të funksionit renal (duke përfshirë insuficijencën akute renale) në krahasim me përdorimin e një bari të vetëm RAAS-agjent veprues (shih seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm

Litium

Gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve janë raportuar rritje reversibile të përqendrimit të litiumit në serum dhe toksicitetit. Për shkak të mungesës së përvojës me përdorimin e njëkohshëm të valsartanit dhe litiumit, ky kombinim nuk është i rekomanduar. Nëse dëshmohej se kombinimi është i nevojshëm, monitorimi i kujdesshëm i niveleve të litiumit në serum është i rekomanduar.

Diuretikët që kursejnë kaliumin, suplementet e kaliumit, zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium dhe substancat tjera që mund të rrisin nivelet e kaliumit

Nëse një produkt medicinal që ndikon në nivelet e kaliumit konsiderohet i nevojshëm në kombinim me valsartanin, rekomandohet monitorimi i niveleve të kaliumit në plazmë.

Kujdesi i nevojshëm me përdorimin e njëkohshëm

Anti-inflamatorët josteroidal (NSAIDs), përfshirë inhibitorët selektiv COX-2, acidi acetilsalicilik (> 3 g / ditë), dhe NSAIDs jo-selektiv

Kur antagonistët e angiotenzinës II administrohen në të njëjtën kohë me NSAIDs, dobësimi i efektit antihipertenziv mund të ndodhë. Për më tepër, përdorimi i njëkohshëm i antagonistëve të angiotenzinës II dhe NSAIDs mund të çojë në një rritje të rrezikut të dy përkeqësimeve të funksionit renal dhe një rritje të kaliumit në serum. Prandaj, rekomandohet monitorimi i funksionit renal në fillim të trajtimit, si dhe hidratimi adekuat i pacientit.

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Transportuesit

Të dhënat in vitro tregojnë se valsartan është substrat i transportuesit hepatic OATP1B1 / OATP1B3 dhe transportuesit efluks MRP2. Rëndësia klinike e këtij konstatimi është e panjohur. Përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve të transportuesëve (p.sh. rifampin, ciklosporin) ose transportuesit efluks (p.sh. ritonavir) mund të rrisë ekspozimin sistematik ndaj valsartanit. Nevojitet kujdes i duhur në fillim ose në fund të trajtimit të njëkohshëm me barna të tilla.

Barnat tjera

Në studimet e ndërveprimit të barnave me valsartan, nuk janë gjetur ndërveprime me rëndësi klinike me valsartan apo me ndonjë nga barnat e mëposhtme: cimetidinë, varfarinë, furosemid, digoksinë, atenolol, indometacinë, hidroklorotiazidë, amlodipinë, glibenklamid.

Popullsia pediatrike

Te fëmijët dhe të rinjtë me hipertension, ku anomalitë themelor renale janë të zakonshme, rekomandohet kujdes me përdorimin e njëkohshëm të valsartanit dhe barnave të tjera që inhibojnë sistemin reninë-angiotenzinë-aldosteron, e cila mund të rrisë kaliumin në serum. Funkcioni renal dhe kaliumi në serum duhet të monitorohet nga afër.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënesi

Përdorimi i antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II (AIIRAs) nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i AIIRAs është i kundërrindikuar gjatë trimesit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Dëshmia epidemiologjike në lidhje me rrezikun e teratogjenetikës gjatë ekspozimit ndaj ACE inhibitorëve gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk ka qenë bindëse; megjithatë, një rritje e vogël e rrezikut nuk mund të përjashtohet. Përdorimi nuk ka të dhënat epidemiologjike të kontrolluara në rrezik me AIIRAs, rreziqe të ngjashme mund të ekzistojnë për këtë klasë të barnave.

Përveç nëse konsiderohet thelbësore vazhdimi i terapisë me AIIRA, pacientet që planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në trajtime antihipertenzive alternative të cilat kanë një profil të sigurisë të vërtetuar për përdorim në shtatzëni. Kur shtatzënia diagnostifikohet, trajtimi me AIIRAs duhet ndërprerë menjëherë, dhe, nëse është e mundur duhet filluar me terapi të përshtatshme, alternative. Është e njohur se ekspozimi i terapisë me AIIRA gjatë trimesit të dytë dhe të tretë shkaktonë efekt toksik në fetus njerëzor (dobësim i funksionit renal, oligohidramnion, ngadalësim i osifikimit të kockave të kafkës) dhe toksicitet neonatal (insuficiencia renale, hipotension, hiperkalemi) (shih seksionin 5.3).

Nëse ekspozimi ndaj AIIRAs ndodh nga tremujori i dytë të shtatzënisë, rekomandohet kontroll në ultrazë të funksionit renal dhe të kockave të kokës.

Foshnjat nënat e të cilëve kanë marrë AIIRAs duhet të përcjellen nga afër për hipotension (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Ushqyerja me gjë

Pasi që nuk ka ndonjë informacion në lidhje me përdorimin e valsartanit gjatë ushqyerjes me gjë, valsartan nuk rekomandohet dhe trajtimet alternative me profile të përcaktuara më mirë të sigurisë gjatë ushqyerjes me gjë janë të preferueshme, veçanërisht te të porsalindurit ose te të lindurit paraqohe.

Fertiliteti

Valsartan nuk kishte efekte anësore në performancën riprodhuese të minjtë meshkuj ose femra në doza orale deri në 200 mg / kg / ditë. Kjo dozë është 6 herë më e madhe se doza maksimale e rekomanduar për njerëz në bazë mg / m² (llogaritjet marrja e një dozë orale prej 320 mg / ditë dhe një pacient me peshë 60-kg).

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri

Nuk ka studime që janë kryer mbi efektet në aftësinë për të vozitur dhe për të përdorur makineri. Gjatë vozitjes së automjeteve ose përdorimit të makinerive duhet të merret parasysh se marramendja apo lodhja mund të ndodhin herë pas here.

4.8 Efektet anësore

Në studimet klinike të kontrolluara tek pacientët me hipertension, incidenca e përgjithshme e reagimeve anësore (ADR) e krahasuar me placebo ka qenë në përputhje me farmakologjinë e valsartanit. Duket se frekuenca e efekteve anësore nuk është e lidhur me dozën ose kohëzgjatjen e trajtimit dhe gjithashtu nuk ka treguar lidhshmëri me gjininë, moshën dhe racën.

Efektet anësore të regjistruara në studimet klinike, përvoja e post-marketingut dhe gjetjet laboratorike janë dhënë në vazhdim sipas klasës së organeve.

Reagimet anësore janë klasifikuar sipas frekuencës, më të shpeshta janë të parët, duke përdorur konventën e mëposhtme:

- shumë shpesh ($\geq 1/10$),
- shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),
- periodikisht ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$),
- rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$),
- shumë rrallë ($< 1/10,000$),

e panjohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave në dispozicion).

Brenda çdo grupi të frekuencës, reagimet anësore janë paraqitur sipas radhës së zvogëlimit të seriozitetit.

Për të gjitha reagimet e regjistruara pas përvojës së postmarketingut dhe gjetjeve laboratorike nuk është e mundshme të aplikohet çdo frekuencë.

Hipertension

Çrregullime të gjakut dhe sistemit limfatik	
Të panjohura	Zvogëlim i hemoglobinës, zvogëlim i hematokritit, neutropenia, trombocitopenia
Çrregullime të sistemit imun	
Të panjohura	Hipersensitivitet përfshirë sëmundjen e serumit
Çrregullime të metabolizmit dhe ushqyerjes	
Të panjohura	Rritje e kaliumit në serum, hiponatremia
Çrregullime të vesht dhe balancës	
Jo të zakonshme	Vertigo
Çrregullime vaskulare	
Të panjohura	Vaskulit
Çrregullime respiratore, torakale dhe mediastinale	
Jo të zakonshme	Kollë
Çrregullime gastrointestinale	
Jo të zakonshme	Dhimbje abdominale
Çrregullime hepatobiliare	

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Të panjohura	Rritje e vlerave të funksionit të mëlçisë, përfshirë rritjen e bilirubinës në serum
Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkurorë	
Të panjohura	Angioedema, dermatiti buloz, skuqje, prurit
Çrregullime muskuloskeletale dhe indit lidhor	
Të panjohura	Mialgja
Çrregullime renale dhe urinare	
Të panjohura	Insuficienca dhe dëmtim renal, rritje e kreatininës në serum
Çrregullime të përgjithshme në vendin e administrimit	
Jo të zakonshme	Lodhja

Popullsia pediatrike

Hipertension

Efekti antihipertenziv i valsartanit i vlerësuar në dy studime klinike dyfishë të verbër, të randomizuar, (njëra e monitoruar në periudhë ose studim të zgjatur) dhe njëra studim i hapur. Këto studime kanë përfshirë 771 pacientë pediatrik të moshës prej 6 deri më pak se 18 vjeç me dhe pa sëmundje kronike të veshkave (CKD), prej të cilëve 560 pacientë kanë marrë valsartan. Me përjashtim të çrregullimeve gastrointestinale të izoluara (siç janë dhimbja në stomak, të vjellat, të përziera) dhe marramendje, nuk janë vërtetuar dallime të konsiderueshme në pikëpamje të llojit, frekuencës dhe seriozitetit të reagimeve anësore ndërmjet profilit të sigurisë për pacientët pediatrik në moshën prej 6 deri më pak se 18 vjeç dhe të cilat janë regjistruar më herët për pacientët e moshuar.

Vlerësimi neurokognitiv dhe i zhvillimit të pacientët pediatrik të moshës 6 deri 16 vjeç nuk zbuloi ndikim të përgjithshëm klinikisht relevant negativ pas trajtimit me valsartan deri në një vit.

Në një studim dyfish të verbër, të randomizuar në 90 fëmijë të moshës 1 deri në 6 vjet, i u pasua nga një zgjerim të hapur vjeçar, u shënuan dy të vdekur dhe rastet e izoluara të rritjes së madhe të transaminazave të mëlçisë. Këto raste kanë ndodhur në një popullsi që kishte komorbiditete të rëndësishme. Një marrëdhënie shkakësore me valsartan nuk është themeluar. Në një studim të dytë, në të cilën 75 fëmijë të moshës 1 deri në 6 vjeç u randomizuan, nuk kishte rritje të rëndësishme të transaminazave të mëlçisë apo vdekje gjatë trajtimit me valsartan.

Hiperkalemia u vu re më shpesh te fëmijët dhe adoleshentët e moshës 6 deri në 18 vjeç me sëmundje themelore kronike të veshkave.

Është kryer analiza e shoqëruar e 560 pacientëve hipertenziv pediatrik (të moshës prej 6-17 vjeç) të cilët kanë marrë ose monoterapi me valsartan [n = 483] ose terapi antihipertenzive të kombinuara duke përfshirë valsartanin [n = 77]. Prej 560 pacientëve, 85 (15,2%) ka pasur CKD (fillestare GFR <90 ml / min / 1,73 m²). Gjithsej, tek 45 (8,0%) pacientë është pezulluar testimi për shkak të efekteve anësore. Gjithsej, 111 (19,8%) pacientë ka pasur ADR, me ç'rast më të shpeshta kanë qenë kokëdhimbja (5,4%), marramendja (2,3%) dhe hiperkalemia (2,3%). Tek pacientët me CKD efektet anësore më të shpeshta kanë qenë hiperkalemia (12,9%), kokëdhimbja (7,1%), rritja e kreatininës në gjak (5,9%) dhe hipotensioni (4,7%). Tek pacientët pa CKD, më të shpeshta kanë qenë kokëdhimbja (5,1%) dhe marramendja (2,7%). Efektet anësore më të shpeshta janë vërejtur tek pacientët të cilët kanë marrë valsartan në kombinim me barna antihypertensive të tjera se sa me vetëm valsartan.

Pacientët e moshuar me infarkt postmiokardial dhe/ose insuficiencë të zemrës dallohen nga profili i përgjithshëm i sigurisë i cili është vërejtur tek pacientët hipertenziv. Kjo mund të lidhet me sëmundjen themelore të pacientit. Reagimet anësore të cilat janë lajmëruar tek pacientët e moshuar me infarkt të miokardit dhe/ose pacientët me insuficiencë të zemrës janë dhënë në vazhdim:

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Infarkti i post-miokardit dhe/ose insuficienca e zemrës

Çrregullime të gjakut dhe sistemit limfatik	
Të panjohura	Trombocitopenia
Çrregullime të sistemit imun	
Të panjohura	Hipersensitivitet përfshirë sëmundjen e serumit
Çrregullime të metabolizmit dhe ushqyerjes	
Jo të zakonshme	Hiperkalemia
Të panjohura	Rritje e kaliumit në serum, hiponatremia
Çrregullime të sistemit nervor	
Të zakonshme	Marramendje, marramendje posturale
Jo të zakonshme	Sinkopa, kokëdhimbje
Çrregullime të veshit dhe balancës	
Jo të zakonshme	Vertigo
Çrregullime kardiake	
Jo të zakonshme	Insuficijencë e zemrës
Çrregullime vaskuale	
Të zakonshme	Hipotension, hypotension ortostatik
Të panjohura	Vaskulit
Çrregullime respiratore, torakale dhe mediastinale	
Jo të zakonshme	Kollë
Çrregullime gastrointestinal	
Jo të zakonshme	Nauze, diare
Çrregullime hepatobiliare	
Të panjohura	Rritje e vlerave të funksionit të mëlçisë
Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkurorë	
Jo të zakonshme	Angioedema
Të panjohura	Dermatiti bulloz, skuqje, prurit
Çrregullime muskuloskeletale dhe indit lidhor	
Të panjohura	Mialgja
Çrregullime renale dhe urinare	
Të zakonshme	Insuficijencë dhe dëmtim renal
Jo të zakonshme	Insuficijencë akute renale, rritje e kreatininës në serum
Të panjohura	Rritje e vlerave të uresë në gjak
Çrregullime të përgjithshme në vendin e administrimit	
Jo të zakonshme	Astenia, lodhje

Raportimi i reagimeve anësore të dyshimta

Raportimi i reagimeve anësore të dyshimta pas autorizimit të barit është i rëndësishëm. Me këtë mundësohet monitorimi i vazhdueshëm i bilansit të dobisë /rrezikut ndaj barit. Punëtorët shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim ndaj reagimeve anësore të dyshimta përmes shërbimit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Mbidozimi me valsartan mund të rezultojë në hipotension të dukshëm, i cili mund të çojë në ulje të nivelit të vetëdijes, kolapsit të qarkullimit të gjakut dhe / ose shok.

Trajtimi

Masat terapeutike varen nga koha e marrjes dhe lloji dhe serioziteti i simptomave; stabilizimi i gjendjes së qarkullimit të gjakut është i rëndësishë së parë.

Nëse ndodh hipotensioni, pacienti duhet të vendoset në një pozicion dhe të shtrirë në shpinë dhe duhet të bëhet korrigjimi i vëllimit të gjakut.

Valsartan nuk mund të largohet me hemodializë.

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: antagonist i receptorëve të angiotenzinës II.

ATC: C09CA03.

Valsartan është një antagonist aktiv, oral i fortë dhe specifik i receptorëve të angiotenzinës II (Ang II). Ai vepron në mënyrë selektive në nëntip të receptorit AT₁, i cili është përgjegjës për veprimet e njohura të angiotenzinës II. Nivelet e rritura të Ang II në plazmë pas bllokimit të receptorit AT₁ me valsartan mund të stimulojnë zhbllokimin e receptorëve AT₂, të cilat mendohet se kundërbalancojnë efektin e receptorit AT₁. Valsartan nuk shfaq ndonjë aktivitet të pjesshëm agonist të receptorit AT₁ dhe ka më shumë afinitet (rreth 20 000 herë) për receptorët AT₁ se për receptorët AT₂. Nuk është e njohur nëse valsartan lidhet ose bllokon receptorët tjerë të hormoneve ose kanalet e jonit të cilat janë të njohur që janë të rëndësishëm në rregullimin e funksionit kardiovaskular.

Valsartan nuk inhibon ACE (i njohur edhe si kininaza II), i cili konverton Ang I në Ang II dhe degradon bradikininën. Pasi që nuk ka asnjë efekt mbi ACE dhe nuk ka rritje të efektit të bradikininës ose substancës P, është më pak e mundshme se antagonistët e angiotenzinës II të kenë lidhje me kollitjen. Në studimet klinike ku valsartan është krahasuar me një ACE inhibitor, incidenca e kollës së thatë ishte në mënyrë të konsiderueshme më pak (p < 0,05) te pacientët e trajtuar me valsartan sesa te ata të trajtuar me një ACE inhibitor (2,6% kundrejt 7,9%). Në një studim klinik të pacientëve me një anamnezë me kollë të thatë gjatë terapisë me ACE inhibitor, 19,5% e personave në studim që kanë marrë valsartan dhe te 19,0% të atyre që kanë marrë diuretik tiaزيد është lajmëruar kolla, në krahasim me 68,5% të atyre të trajtuar me një ACE inhibitor (p < 0,05).

Hipertensioni

Administrimi i valsartanit te pacientët me hipertension ka çuar në një ulje të tensionit të gjakut pa ndikuar në frekuencën e zemrës.

Tek shumica e pacientëve, pas aplikimit të një doze të vetme orale, nisja e aktivitetit antihipertenziv zhvillohet në afatin prej 2 orëve, ndërsa reduktimi maksimal i tensionit të gjakut arrihet për 4-6 orë. Efekti antihipertenziv vazhdon mbi 24 orë pas dozimit. Pas dozave të përsëritura, efekti antihipertenziv është i pranishëm brenda 2 javësh, dhe efektet maksimale janë arritur brenda 4 javëve dhe vazhdon gjatë terapisë afatgjatë. Në kombinim me hidroklorotiazidin, arrihet reduktimi shtesë i konsiderueshëm i tensionit të gjakut.

Tërheqja e papritur e valsartanit nuk ka qenë e lidhur me paraqitjen përsëri të hipertensionit apo ngjarje të tjera negative klinike.

Të pacientët hipertenziv me diabet tip 2 dhe mikroalbuminurinë, valsartan shpie në reduktim të ekskretimit urinar të albuminës. Studimi MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) vlerësoi uljen e ekskretimit urinar të albuminës (UAE) me valsartan (80-160 mg/od) kundrejt amlodipinës (5-10 mg / od), në 332 pacientët diabetik të tipit 2 (mosha mesatare: 58 vjet; 265 meshkuj) me mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipinë: 55,4 µg / min), me tension normal

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

ose të lartë të gjakut dhe me funksion renal të ruajtur (kreatinina në gjak $<120 \mu\text{mol} / \text{l}$). Në 24 javë, UAE u reduktua ($p < 0,001$) nga 42% ($-24,2 \mu\text{g} / \text{min}$; 95% CI $-40,4$ për $-19,1$) me valsartan dhe për afërsisht 3% ($-1,7 \mu\text{g} / \text{min}$; 95% CI: $-5,6$ - $14,9$) me amlodipinë pavarësisht normave të ngjashme të reduktimit të tensionit të gjakut në të dy grupet.

Në studimin e reduktimit të proteinuresë (DROP studimi) shqyrtohet më tej efikasiteti i valsartanit në reduktimin UAE në 391 pacientët hipertensiv (TA= $150/88 \text{ mm Hg}$) me diabet tip 2, albuminuria (mesatarisht= $102 \mu\text{g}/\text{min}$; 20 - $700 \mu\text{g} / \text{min}$) dhe funksion i ruajtur i veshkave (mesatarisht kreatininë në serum = $80 \mu\text{mol}/\text{l}$). Pacientët janë randomizuar një prej 3 dozave të valsartanit (160 , 320 dhe $640 \text{ mg} / \text{od}$) dhe trajtuar për 30 javë. Qëllimi i studimit ishte për të përcaktuar dozën optimale të valsartanit për reduktimin UAE te pacientët hipertensiv me diabet tip 2. Në 30 javë, përqindja e ndryshimit në UAE është ulur ndjeshëm nga 36% nga baza me valsartan 160 mg në ditë (95% CI: 22 në 47%), dhe nga 44% me valsartan në 320 mg në ditë (95% CI: 31 deri 54%). U konkludua se 160 - 320 mg e valsartanit sjellë një reduktim klinikisht relevant në UAE te pacientët hipertensiv me diabet tip 2.

Infarkt miokardi i fundit

Studimi i valsartanit në infarkt miokardi akut (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial - VALLANT*) ishte i randomizuar, kontrolluar, shumëkombësh, dyfish i verbër në $14,703$ pacientë me infarkt akut të miokardit dhe shenjat, simptomat apo dëshmitë radiologjike të insuficijencës kongjестive të zemrës dhe / ose dëshmi të mosfunksionimit sistolik të ventrikulit të majtë (manifestohet si një fraksion $\leq 40\%$ përmes ventrikulografisë radionukleide ose $\leq 35\%$ përmes ehokardiografisë ose angiografisë ventrikulare të kontrastit). Pacientët ishin randomizuar brenda 12 orëve për 10 ditë pas fillimit të simptomave të miokardit në valsartan, kaptopril, ose kombinimin e të dyjave. Mesatarja e kohëzgjatjes së trajtimit ishte dy vjet. Valsartani ishte aq efektiv sa kaptoprili në reduktimin e të gjithë shkaktarëve të vdekshmërisë pas infarktit të miokardit. Të gjithë shkaktarët e vdekshmërisë ishin të ngjashëm në valsartan ($19,9\%$), kaptopril ($19,5\%$), dhe valsartan + kaptopril ($19,3\%$) në grupe. Kombinimi i valsartanit me kaptopril nuk ka shtuar dobi të mëtejshëm mbi kaptopril vetëm. Nuk kishte dallim në mes valsartanit dhe kaptoprilit në të gjithë shkaktarëve e vdekshmërisë në bazë të moshës, gjinisë, racës, terapisë bazë ose sëmundjes. Valsartani ishte gjithashtu efektiv në zgjatjen e kohës për të reduktuar vdekshmërinë kardiovaskulare, shtrimin në spital për insuficijencë të zemrës, infarkt miokardi rekurent, paraqitjes së përsëritshme të arrestit kardial dhe sulmit jo fatal në tru (endpoint i mesëm i kombinuar).

Profili i sigurisë i valsartanit ishte në përputhje me kursin klinik të pacientëve të trajtuar pas infarktit të miokardit. Lidhur me funksionin e veshkave, është vërejtur dyfishim i kreatinës serum në $4,2\%$ të pacientëve të trajtuar me valsartan, $4,8\%$ të pacientëve të trajtuar me valsartan dhe kaptopril, dhe $3,4\%$ të pacientëve të trajtuar me kaptopril. Ndërpreja e terapisë për shkak të llojeve të ndryshme të mosfunksionimit të veshkave lajmërohet tek $1,1\%$ pacientë të trajtuar me valsartan, $1,3\%$ pacientë të trajtuar me valsartan dhe kaptopril dhe $0,8\%$ pacientë të trajtuar me kaptopril. Vlerësimi i funksionit të veshkave duhet të përfshihet në vlerësimin e pacientëve pas infarktit të miokardit.

Nuk kishte dallim në vdekshmëri të gjithë shkaktarëve, vdekshmëri kardiovaskulare apo morbiditet janë administruar beta bllokatorët së bashku me kombinimin e valsartanit + kaptopril, valsartanit vetëm, ose kaptopril vetëm. Pavarësisht nga trajtimi, vdekshmëria ishte më e ulët në grupin e pacientëve të trajtuar me një beta bllokatorë, duke sugjeruar se përfitimi i njohur i beta bllokatorëve në këtë popullsi është ruajtur në këtë studim.

Insuficijencë e zemrës

Studimi Val-HeFT ishte i randomizuar, i kontrolluar, studim klinik shumëkombësh i valsartanit krahasuar me placebo të morbiditetit dhe mortalitetit në $5,010$ NYHA klasës II (62%), III (36%) dhe IV (2%) pacientë me insuficijencë të zemrës që marrin terapi të zakonshme me LVEF $<40\%$ dhe me diametër të brendshëm diastolik të ventrikulit të majtë (LVIDD) $> 2,9 \text{ cm} / \text{m}^2$. Terapi bazë përfshinë ACE inhibitor (93%), diuretik (86%), digoksin (67%) dhe beta bllokator (36%). Kohëzgjatja mesatare e përcjelljes ishte gati dy vjet. Doza mesatare ditore e valsartanit në Val-HeFT ishte 254 mg . Studimi

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

kishte dy pika kryesore: të gjithë shkaktarët e vdekshmërisë (koha për vdekje) dhe vdekshmëria e kombinuar dhe morbiditeti i insuficijencës së zemrës (koha për ngjarjen e pare patologjike) të definuar si vdekje, vdekje e papritur me ringjallje, shtrimin në spital për insuficijencë të zemrës, ose administrimin e inotropikëve intravenoz ose vazodilatatorëve për katër ose më shumë orë pa hospitalizim.

Të gjitha shkaktarët e vdekshmërisë ishin të ngjashëm ($p = \text{NS}$) në grupet valsartan (19,7%) dhe placebo (19,4%). Përfitimi kryesor ishte 27,5% (95% CI: 17 në 37%) reduktimi i rrezikut për herë të parë të hospitalizimit të insuficijencës së zemrës (13,9% kundrejt 18,5%). Rezultatet të cilët e favorizojnë placebo (mortaliteti kompozit dhe morbiditeti kanë qenë 21,9% në placebo ndaj 25,4% në grupin me valsartan) janë vërejtur për ata pacientë të cilët kanë marrë kombinimin e trefishtë me frenues ACE, bllokues beta dhe valsartan.

Në një nëngrup të pacientëve që nuk marrin ACE inhibitor ($n = 366$), përfitimet e morbiditetit ishin më të mëdha. Në këtë nëngrup të gjithë shkaktarët e vdekshmërisë janë zvogëluar në mënyrë të konsiderueshme me valsartan krahasuar me placebo me 33% (95% CI: -6% në 58%) (17,3% valsartanit kundrejt 27,1% placebo) dhe vdekshmëria e kombinuar dhe rreziku i morbiditetiërbërë është reduktuar në mënyrë të konsiderueshme nga 44% (24,9% valsartanit kundrejt 42,5% placebo). Në pacientët që marrin ACE inhibitor pa beta-blokator, të gjithë shkaktarët e vdekshmërisë ishin të ngjashëm ($p = \text{NS}$) në grupet e valsartanit (21,8%) dhe placebo (22,5%). Vdekshmëria e përbërë dhe rreziku i morbiditetit u reduktua ndjeshëm nga 18,3% (95% CI: 8% në 28%) me valsartan krahasuar me placebo (31,0% kundrejt 36,3%).

Në popullsinë e përgjithshme Val-HeFT, pacientët e trajtuar me valsartan treguan përmirësim të dukshëm në klasën NYHA, dhe shenjat dhe simptomat e insuficijencës së zemrës, duke përfshirë edhe vështirësi në frymëmarrje, lodhje, edemë krahasuar me placebo. Pacientët e trajtuar me valsartan kishin një cilësi të mirë të jetës siç demonstrohet nga ndryshimi i shkallës për vlerësim të cilësisë së jetës me insuficijencë të zemrës në Minesota (*Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life*) të gjendjes në fillim deri në fund në krahasim me placebo. Fraksioni i dështimit tek pacientët e trajtuar me valsartan ka qenë dukshëm i shtuar, ndërsa LVIDD dukshëm e reduktuar në krahasim me vlerën fillestare në pikën e fundit në raport me placebo.

Dual bllokada e sistemit reninë- angiotensin- aldosteron (RAAS)

Dy studime të mëdha të randomizuara të kontrolluara (ONTARGET (në vazhdim Telmisartan i vetëm dhe në kombinim me ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë shqyrtuar përdorimin e kombinimit të ACE-inhibitorëve me bllokatorët e receptorëve angiotenzinë II.

ONTARGET është një studim i kryer te pacientët me anamnezë të sëmundjeve kardiovaskulare apo cerebrovaskulare, ose me diabet mellitus tip 2 të shoqëruar në fund me dëmitim të organeve. VA NEPHRON-D është një studim te pacientët me diabet mellitus tip 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar asnjë efekt të rëndësishëm pozitiv në rezultatet renale dhe / ose kardiovaskulare dhe vdekshmëri, ndërsa është vërejtur një rritje të rrezikut të hiperkalemisë, lëndimeve akute të veshkave dhe / ose hipotension në krahasim me monoterapi. Duke pasur parasysh karakteristikat e tyre të ngjashme farmakodinamike, këto rezultate janë gjithashtu të rëndësishme për ACE inhibitorë të tjerë dhe bllokatorë të receptorëve angiotenzinë II.

Prandaj ACE-inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve angiotenzinë II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ishte një studim i projektuar për të provuar benefitin duke shtuar aliskiren për një terapi standarde të një ACE-inhibitori ose një bllokatori të receptorëve angiotenzinë II te pacientët me diabet mellitus tip 2 dhe sëmundje kronike të veshkave, sëmundje kardiovaskulare, ose të dyja. Studimi është ndërprerë herët për shkak të një rritje të rrezikut të rezultateve negative. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi të dy ishin numerikisht më të shpeshta në grupin aliskiren se në grupin placebo dhe efektet anësore dhe efektet anësore serioze të interesit (hiperkalemia, hipotensioni dhe mosfunksionimi i veshkave) janë raportuar më shpesh në grupin aliskiren se në grupin placebo.

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Popullsia pediatrike

Hipertensioni

Efektet antihipertensive të valsartanit janë vlerësuar në katër studime klinike të randomizuara, dyfish të verbër në 561 pacientët pediatrik 6-18 vjeç dhe në 165 pacientë pediatrik 1 deri në 6 vjeç. Çrregullimet renale dhe urinare, dhe mbipesha ishin kushtet më të zakonshme mjekësore që potencialisht kontribuan në hipertension te fëmijët e regjistruar në këto studime.

Përvoja klinike me fëmijët prej ose mbi 6 vjeç

Në një studim klinik që përfshin 261 pacientë hipertensiv pediatrik prej 6 deri 16 vjeç, pacientët që peshonin <35 kg kanë marrë 10, 40 ose 80 mg tableta valsartan në ditë (doza të ulëta, të mesme dhe të larta), dhe pacientët që peshonin ≥35 kg kanë marrë 20, 80 ose 160 mg tableta valsartan në ditë (doza të ulëta, të mesme dhe të larta). Në fund të 2 javëve, valsartan reduktoi të dy tensionet e gjakut atë sistolik dhe diastolik dhe atë të mvaruar nga doza. Në përgjithsi, tre nivelet e dozës së valsartanit (të ulët, të mesme dhe të lartë) ndjeshëm reduktua tensionin sistolik të gjakut nga 8, 10, 12 mm Hg në krahasim me vlerën në fillim. Pacientët ishin të ri-randomizuar që ose të vazhdojnë të marrin të njëjtën dozë të valsartanit ose ishin ndëruar në placebo. Te pacientët të cilët kanë vazhduar të marrin doza të mesme dhe të larta të valsartanit, tensioni minimal sistolik i gjakut ishte -4 dhe -7 mm Hg më i ulët se te pacientët të cilët kanë marrë trajtim placebo. Te pacientët që kanë marrë doza të ulëta të valsartanit, tensioni minimal sistolik i gjakut ishte i ngjashëm me atë të pacientëve të cilët kanë marrë trajtim placebo. Në përgjithësi, efekti antihipertenziv i valsartanit i varur prej dozës ka qenë i qëndrueshëm në të gjitha nëngrupet demografike.

Në një tjetër studim klinik që përfshin 300 pacientë hipertensiv pediatrik 6-18 vjeç, pacientët ishin të randomizuar për të marrë valsartan ose enalapril tableta për 12 javë. Fëmijët që peshonin midis ≥18 kg dhe <35 kg kanë marrë valsartan 80 mg ose enalapril 10 mg; ata midis ≥35 kg dhe <80 kg kanë marrë valsartan 160 mg ose 20 mg enalapril; ata ≥80 kg kanë marrë valsartan 320 mg ose 40 mg enalapril. Reduktimet në tensionin sistolik të gjakut ishin të krahasueshme me pacientët që marrin valsartan (15 mmHg) dhe enalapril (14 mm Hg) (p-vlera joinferiore <0,0001). Rezultatet e qëndrueshme janë vërejtur për tensionin diastolik të gjakut me zvogëlimin e 9,1 mmHg dhe 8,5 mmHg me valsartan dhe enalapril, respektivisht.

Në studimin e tretë klinik të hapur, i cili ka përfshirë 150 pacientë hipertenziv pediatrik të moshës prej 6 deri 17 vjeç, pacientët e pranueshëm (sistolik BP ≥ 95. përqindja për moshën, gjininë dhe lartësinë) kanë marrë valsartan për 18 muaj për të vlerësuar sigurinë dhe tolerancën. Prej 150 pacientëve të cilët kanë marrë pjesë në këtë studim, 41 pacientë gjithashtu kanë marrë njëkohësisht barin antihipertenziv. Pacientët janë dozuar në bazë të kategorisë së tyre të peshës për dozën fillestare dhe të qëndrueshme. Pacientët me peshë > 18 deri <35 kg, > 35 deri <80 kg dhe > 80 deri <160 kg kanë marrë 40 mg, 80 mg dhe 160 mg, ndërsa dozat janë titruar në 80 mg, 160 mg dhe 320 mg pas një jave. Gjysma e pacientëve të përfshirë (50,0%, n = 75) ka pasur CKD me 29,3% (44) pacientë me CKD Stage 2 (GFR 60-89 ml / min / 1,73 m²) ose Stage 3 (GFR 30-59 ml / min / 1,73 m²). Reduktimi mesatar i tensionit sistolik të gjakut ka qenë 14,9 mmHg tek të gjithë pacientët (themelore 133,5 mmHg), 18,4 mmHg tek pacientët me CKD (vlere fillestare 131,9 mmHg) dhe 11,5 mmHg tek pacientët pa CKD (vlere fillestare 135,1 mmHg). Përqindja e pacientëve të cilët e kanë arritur kontrollin e përgjithshëm BP (përqindja sistolike dhe diastolike BP <95.) ka qenë diçka më e lartë në grupin CKD (79,5%) se sa në grupin jo-CKD (72,2%).

Përvoja klinike me fëmijët më pak se 6 vjeç

Dy studime klinike janë kryer në pacientë të moshës 1 deri në 6 vjeç me 90 dhe 75 pacientë, respektivisht. Asnjë fëmijë nën moshën 1 vjeçare nuk janë regjistruar në këto studime. Në studimin e parë, efikasiteti i valsartanit u konfirmua në krahasim me placebo por nuk është demonstruar përgjigja e varur nga doza. Në studimin e dytë, dozat e larta të valsartanit ishin të lidhura me reduktime të mëdha të TA, por përgjigja e varur nga doza nuk ka arritur rëndësinë statistikore dhe dallimi terapeutik

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

krahasuar me placebo nuk ishte i rëndësishëm. Për shkak të këtyre mospërputhjeve, valsartani nuk rekomandohet në këtë grup moshë (shih seksionin 4.8).

Agjencia evropiane e barnave ka hequr dorë nga detyrimi për të paraqitur rezultatet e studimeve me barin referent i cili përmban valsartan te të gjithë të studuarit e popullsisë pediatrike për insuficijencë të zemrës dhe dështimit të zemrës pas infarktit të miokardit të fundit. Shih seksionin 4.2 për informacion mbi përdorimin pediatrik.

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Absorbimi

Pas administrimit oral vetëm të valsartanit, përqendrimet maksimale të valsartanit në plazmë janë arritur në 2-4 orë me tableta dhe 1-2 orë me tretësirë. Biodisponibiliteti mesatar absolut është 23% tableta dhe 39% me tretësirë. Ushqimi ul ekspozimin (siç matet nga AUC) e valsartanit me rreth 40% dhe përqendrim maksimal në plazmë (C_{max}) me rreth 50%, edhe pse prej gati 8 h pas dozimit, përqendrimet e valsartanit në plazmë janë të ngjashme për grupet të cilat marrin barin me ushqim ose pa ushqim. Kjo ulje në AUC nuk është, megjithatë, e shoqëruar nga një reduktim klinikisht signifikant në efektin terapeutik, dhe për këtë arsye valsartan mund të jepet ose me ose pa ushqim.

Distribrimi

Vëllimi i distribuimit të valsartanit në gjendjen e qëndrueshme pas administrim intravenoz është rreth 17 litra, e cila tregon se valsartan nuk distribuohet në inde gjerësisht. Valsartan është shumë i lidhur për proteinat plazmatike (94-97%), kryesisht për albuminat në serum.

Biotransformimi

Valsartan nuk biotransformohet në një masë të lartë dhe vetëm rreth 20% e dozës transformohet në metabolit. Metaboliti hidroksi është identifikuar në plazmë në përqendrime të ulëta (më pak se 10% e valsartanit AUC). Ky metabolit është farmakologjikisht joaktiv.

Ekskretimi

Valsartan tregon ulje të kinetikës multi-eksponenciale ($t_{1/2\alpha} < 1$ h dhe $t_{1/2\beta}$ gati 9 h). Valsartan eliminohet kryesisht nga sekrecioni biliar përmes fekalëve (rreth 83% të dozës) dhe përmes veshkave në urinë (rreth 13% të dozës), kryesisht në formë të pandryshuar. Pas administrimit intravenoz, klirensi i valsartanit në plazmë është rreth 2 l/h dhe klirensi i tij renal është 0,62 l/h (rreth 30% e klirensit total). Gjysmë-jeta e eliminimit të valsartanit është përafërsisht 6 orë.

Te pacientët me insuficijencë të zemrës:

Koha mesatare deri te përqëndrimi përfundimtar dhe gjysmëkoha e eliminimit të valsartanit tek pacientët me insuficijencë të zemrës është e ngjashme me ato të regjistruar tek vullnetarët e shëndoshë. Vlerat AUC dhe C_{max} të valsartanit janë gati proporcionale me dozat në rritje në vëllimin klinik të dozimit (40 deri 160 mg dy herë në ditë).

Faktori mesatar i akumulimit është rreth 1,7. Klirensi i valsartanit pas administrimit oral është përafërsisht 4,5 l/h. Moshë nuk ndikon në klirensin e pacientëve me insuficijencë të zemrës.

Popullatat e veçanta të pacientëve

Të moshuarit

Një ekspozim disi më i lartë sistematik i valsartanit është vërejtur te disa të moshuar në krahasim me personat e rinj; megjithatë, kjo nuk ka treguar të ketë ndonjë rëndësi klinike.

Dëmtim i funksionit renal

Siç pritej për një kompleks ku klirensi renal i kreatininës është përgjegjëse për vetëm 30% të klirensit total në plazmë, nuk është vërejtur korrelacion në mes të funksionit renal dhe ekspozimit sistematik

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

ndaj valsartanit. Prandaj asnjë rregullim doze nuk është i nevojshëm te pacientët me dëmtim të funksionit renal (klirens i kreatininës > 10 ml/min). Aktualisht nuk ka asnjë përvojë në përdorimin e sigurt te pacientët me një klirens të kreatininës <10 ml / min dhe pacientët në dializë; prandaj, valsartan duhet të përdoret me kujdes te këta pacientë (shih seksionet 4.2 dhe 4.4). Valsartan është shumë i lidhur për proteinat e plazmës dhe nuk ka mundësi të largohet me dializë.

Dëmtim i funksionit hepatic

Rreth 70% e dozës së absorbuar eliminohet me rrugë biliare, kryesisht në formë të pandryshuar. Valsartan nuk pësonë ndonjë biotransformim të konsiderueshëm. Një dyfishim i vlerave të ekspozimit (AUC) është vërejtur te pacientët me dëmtim hepatic të lehtë në të moderuar në krahasim me personat e shëndetshëm. Megjithatë, nuk është vërejtur korrelacion midis përqendrimeve të valsartanit në plazmë kundrejt shkallës së disfunkcionit hepatic. Valsartan nuk është studiuar te pacientët me mosfunksionim të rëndë hepatic (shih seksionet 4.2, 4.3 dhe 4.4).

Popullsia pediatrike

Në një studim të 26 pacientëve pediatrik hipertensiv (të moshës 1 deri 16 vjeç) të cilëve u është dhënë një dozë e vetme të tretësirës së valsartanit (do të thotë: 0,9-2 mg/kg, me një dozë maksimale prej 80 mg), klirensi (litra/h/kg) i valsartanit ishte i krahasueshëm me shkallë të gjërrë të moshës nga 1 deri në 16 vjeç dhe ishte i ngjashëm me atë të të rriturëve që kanë marrë të njëjtin formulim.

Dëmtimi i funksionit renal

Përdorimi te pacientët pediatrik me klirens të kreatininës <30 ml / min dhe te pacientët pediatrik në dializë nuk është studiuar; prandaj, valsartan nuk rekomandohet te këta pacientë. Rregullimi i dozës nuk është i nevojshëm për pacientët pediatrik me klirens të kreatininës > 30 ml / min. Funksioni i veshkave dhe kaliumi në serum duhet të monitorohet nga afër (shih seksionet 4.2 dhe 4.4).

5.3 Të dhënat paraklinike

Të dhënat paraklinike nuk zbulojnë asnjë rrezik të veçantë për njerëzit në bazë të studimeve konvencionale të farmakologjisë të sigursë, toksicitetit të dozës së përsëritur, gjenotoksiciteit dhe potencialit kancerogjen. Te minjtë e mëdhenj, dozat që janë toksike për nënën (600 mg/kg/ditë) gjatë ditëve të fundit të shtatzënisë dhe laktacionit çoi në ulje të mbijetesës, ulje të peshës trupore dhe zhvillim të vonuar (ndarje e veshit dhe hapja e kanalit të veshit) te pasardhësit (shih seksionin 4.6). Këto doza te minjtë e mëdhenj (600 mg/kg/ditë) janë rreth 18 herë më të mëdha se doza maksimale e rekomanduar te njeriu në bazë të mg / m² (llogaritjet marrja e një dozë orale prej 320 mg / ditë dhe një pacienti që peshon 60 kg).

Në studimet paraklinike të sigursë, doza të larta të valsartanit (200 deri në 600 mg/kg peshë trupore) shkaktoi te minjtë e mëdhenj një ulje të parametrave të rruzave të kuqe të gjakut (eritrociteve, hemoglobinës, hematokritit) dhe treguesve të ndryshimeve në hemodinamikë renale (rritje e lehtë e uresë në plazmë, dhe hiperplazia renale tubulare dhe bazofili në meshkuj). Këto doza te minjtë e mëdhenj (200 dhe 600 mg/kg / ditë) janë përafërsisht 6 dhe 18 herë më të mëdha se doza maksimale e rekomanduar te njeriu në bazë të mg / m² (llogaritjet marrja e një dozë orale prej 320 mg/ditë dhe një pacienti që peshon 60 kg).

Te majmunët marmozet me doza të ngjashme, ndryshimet ishin të ngjashme edhe pse më të rënda, veçanërisht në veshka ku ndryshimet u zhvilluan deri në nefropati, e cila përfshinte rritje të uresë dhe kreatininës. Hipertrofi e qelizave renale jukstaklomerulare është parë edhe në të dy speciet. Të gjitha ndryshimet janë konsideruar të jenë shkaktuar nga veprimi farmakologjik i valsartanit, e cili prodhon hipotension të zgjatur, veçanërisht te marmozetët. Duket se hipertrofija e qelizave renale jukstaklomerulare nuk ka ndonjë rëndësi për dozat terapeutike të valsartanit në njerëz.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

6.1 Lista e eksipientëve

Bërthama e tabletës:

Monohidrat laktoze
Celuloza mikrokristaline
Povidon
Kroskarmellozë natrium
Silika koloidale anhidër
Stearat magnezi

Mbështjellësi i tabletave 80 mg

Hipromelozë
Titan dioksid (E171)
Oksid hekuri i kuq (E172)
Makrogol 4000

Mbështjellësi i tabletave 160 mg

Hipromelozë
Titan dioksid (E171)
Oksid hekuri i verdhë (E172)
Oksid hekuri i kuq (E172)
Makrogol 4000

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk ka të dhëna.

6.3 Afati i përdorimit

5 vjet.

6.4 Përkujdesje të veçanta gjatë ruajtjes

Ruajeni nën 30°C në paketim origjinal, të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Lloji dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (PVC/PE/PVDC folie, Alu folie): 28 film tableta të mbështjellura prej 80 mg (4 blistera me nga 7 tableta ose 2 blistera me nga 14 tableta), në kuti.

Blister (PVC/PE/PVDC folie, Alu folie): 28 film tableta të mbështjellura prej 160 mg (4 blistera me nga 7 tableta ose 2 blistera me nga 14 tableta), në kuti.

Në treg nuk mund të gjenden të gjitha madhësitë e paketimit.

6.6 Përkujdesjet për dispenzimin e materialit i cili duhet të hudhet pas përdorimit të barit.

Nuk ka kërkesa të veçanta.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

Valsacor 80 mg film tableta të mbështjellura: MA-2071/180311/ RMA 631/31/03/2016

Valsacor 160 mg film tableta të mbështjellura: MA-2072/180311/ RMA 630/31/03/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 18.03.2011, 31/03/2016

Data e ripërtrirjes së fundit:

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

05/2021.