

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сартег 40 mg филмирани таблетки
Sarteg 40 mg film coated tablets

Сартег 80 mg филмирани таблетки
Sarteg 80 mg film coated tablets

Сартег 160 mg филмирани таблетки
Sarteg 160mg film coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20080154/55/56
Разрешение №	347P5/26/27/28/29/30 24.08.2016
Обновление №	

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 40 mg валсартан (valsartan)

Една филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан (valsartan)

Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (valsartan)

Помощни вещества с известен ефект:

Всяка филмирана таблетка Сартег 40 mg съдържа 21,11 mg лактоза монохидрат и 0,126 mg лецитин (съдържа соево масло).

Всяка филмирана таблетка Сартег 80 mg съдържа 42,22 mg лактоза монохидрат и 0,252 mg лецитин (съдържа соево масло).

Всяка филмирана таблетка Сартег 160 mg съдържа 84,44 mg лактоза монохидрат и 0,504 mg лецитин (съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сартег 40 mg таблетки: жълти, овални, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки, 9 x 4.5 mm, с делителна черта от едната страна и надпис "V" на другата страна.

Сартег 80 mg: розови, кръгли, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки, с диаметър 8 mm, с делителна черта от двете страни и надпис "V" на едната страна.

Сартег 160 mg: жълти, овални, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки, 15 x 6.5 mm, с делителна черта от едната страна и надпис "V" на другата страна.

Таблетката може да бъде разделяна на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на хипертония при деца и юноши на възраст между 6 и 18 години.

Пресен миокарден инфаркт

Лечение на клинично стабилни възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или безсимптомна левокамерна систолна дисфункция след пресен (12 часа – 10 дни) миокарден инфаркт



(вж. точки 4.4 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

Лечение на възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, когато инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) не се понасят, или при пациенти с непоносимост към бета блокери като допълваща терапия към АСЕ инхибиторите, когато не е възможно да се използват минералкортикоидни рецепторни антагонисти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни лица, както и хипертония при деца и юноши от 6 до 18 години..

Пресен миокарден инфаркт

Лечение на клинично стабилни възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или безсимптомна левокамерна систолна дисфункция след пресен (12 часа – 10 дни) миокарден инфаркт (вж. точки 4.4 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

Лечение на възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, когато инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) не се понасят, или при пациенти с непоносимост към бета блокери като допълваща терапия към АСЕ инхибиторите, когато не е възможно да се използват минералкортикоидни рецепторни антагонисти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пресен миокарден инфаркт

При клинично стабилни пациенти лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. След начална доза от 20 mg два пъти дневно дозата на валсартан трябва да се повиши до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делими таблетки. Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Обикновено се препоръчва пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушение на бъбречната функция следва да се обсъди намаляване на дозата. Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Сърдечна недостатъчност

Препоръчителната начална доза Сартег е 40 mg два пъти дневно. Покачването на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се осъществява през интервали от най-малко две седмици, до най-високата доза в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обсъди намаляване на дозата на включения в лечението диуретик. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е 320 mg в неколкостепенен прием.

Валсартан може да бъде прилаган с други схеми за лечение на сърдечна недостатъчност. Независимо от това не се препоръчва тройната комбинация от АСЕ инхибитор, валсартан и бета-блокери или калий-съхраняващ диуретик (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Хипертония

При възрастни пациенти препоръчителната доза Сартег е 80 mg един път дневно. Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици, а максимален ефект се постига



след 4 седмици. При пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде завишена до 160 mg и максимално до 320 mg. Сартег може да бъде прилаган едновременно с други антихипертензивни лекарствени средства (вж. т. 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти.

Пресен миокарден инфаркт

При клинично стабилни пациенти лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. След начална доза от 20 mg два пъти дневно дозата на валсартан трябва да се повиши до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делима таблетка. Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Препоръчва се пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушение на бъбречната функция следва да се обсъди намаляване на дозата. Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Сърдечна недостатъчност

Препоръчваната начална доза Сартег е 40 mg два пъти дневно. Покачването на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се осъществява през интервали от най-малко две седмици, до най-високата доза в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обсъди намаляване на дозата на включения в лечението диуретик. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е 320 mg в неколкочратен прием. Валсартан може да бъде прилаган с други схеми за лечение на сърдечна недостатъчност. Независимо от това не се препоръчва тройната комбинация от АСЕ инхибитор, валсартан и бета-блокери и калий-съхраняващ диуретик (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не е необходимо намаляване на дозата при тези пациенти.

Употреба при пациенти с бъбречни увреждания

Не е необходимо коригиране на дозата при възрастни пациенти с креатининов клирънс > 10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Захарен диабет

Едновременното приложение на валсартан с алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Сартег е противопоказан при пациенти с тежки чернодробни заболявания, жлъчна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, без холестаза, дозата на валсартан не трябва да надвишава 80 mg.

Педиатрична популация

Хипертония при деца

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години

Началната доза е 40 mg веднъж дневно за деца с тегло под 35 kg и 80 mg веднъж дневно за тези с тегло над 35 kg. Дозата трябва да се коригира в зависимост от повлияването на



артериалното налягане. Моля, вижте максималните дози, проучени в хода на клиничните изпитвания в таблицата по-долу.
Дози, по-високи от описаните не са били проучвани и поради тази причина не се препоръчват.

Тегло	Максимална доза, проучена в клинични изпитвания
≥18 kg до <35 kg	80 mg
≥35 kg до <80 kg	160 mg
≥80 kg до ≤160 kg	320 mg

Деца под 6-годишна възраст

Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Безопасността и ефикасността на валсартан при деца на възраст от 1 до 6 години не са установени.

Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години с бъбречно увреждане
Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.4 и 5.2).

Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години с чернодробно увреждане
Подобно на възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, жлъчна цироза и холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с употребата на валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

Сърдечна недостатъчност и пресен миокарден инфаркт при деца

Валсартан не се препоръчва за лечение на сърдечна недостатъчност или пресен миокарден инфаркт при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Сартег може да се употребява независимо от приема на храна и трябва да се приема с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, соево масло, фъстъчено масло или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.
- Тежки чернодробни увреждания, жлъчна цироза и холестаза.
- Второто и третото тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременно приложение на Сартег с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, съхраняващи калия диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий (хепарин и др.) не се препоръчва. При необходимост трябва да се прави мониториране на стойностите на калия.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

При пациенти с тежко понижено ниво на натрия и/или намален съдов обем, като пациенти, приемащи високи дози диуретици, в редки случаи може да се наблюдава симптоматична хипотензия след



започване на лечението с валсартан. Натрият и/или намаленият съдов обем трябва да бъде коригиран преди започване на лечение с Сартег, например чрез намаление на дозата на диуретика.

Стеноза на бъбречната артерия

Безопасната употреба на валсартан не е доказана при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Краткотрайната употреба на валсартан при дванадесет пациенти с реновазална хипертензия след едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значителни промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин, или нивото на уреята. Независимо от това се препоръчва проследяване при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, тъй като при тях другите лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, могат да увеличат стойностите на уреята и серумния креатинин.

Бъбречна трансплантация

Все още липсват данни по отношение на безопасността при употреба на валсартан при пациенти след наскоро проведена бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Валсартан не трябва да се прилага при пациенти с първичен хипералдостеронизъм, тъй като при тях ренин-ангиотензин-алдостероновата система не е активна.

Аортна и митрална стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори, е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с аортна и митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Нарушена бъбречна функция

Няма опит в безопасната употреба на лекарството при пациенти с креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min}$ и пациенти на хемодиализа, следователно валсартан трябва да се прилага с повишено внимание при тях (вж т. 4.2 и 5.2). Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на ARB, включително валсартан или ACEI с алискирен при пациенти с бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.3 и 4.5).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане без холестаза валсартан трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бременност

Не трябва да се започва лечение с инхибитори на ангиотензин II рецепторите по време на бременността. В случаите когато продължаването на лечението с инхибитори на ангиотензин II рецепторите се счита за крайно необходимо, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заместено с алтернативно антихипертензивно лечение с продукти, които имат утвърден профил на безопасност за употреба по време на бременността. Когато бременността е диагностицирана, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да се прекрати незабавно, и ако се налага, трябва да започне алтернативно лечение. (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пресен миокарден инфаркт

Комбинацията на каптоприл и валсартан не показва допълнителна клинична полза; напротив, рискът от нежелани реакции се повишава в сравнение със съответните терапии (вж. точки 4.2 и 5.1). Поради това не се препоръчва комбинацията на валсартан и ACE инхибитор.

Необходимо е да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти след миокарден инфаркт. Оценката на пациентите след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти след миокарден инфаркт често води до понижаване на артериалното налягане, но обикновено не се налага преустановяване на лечението поради



продължаваща симптоматична хипотония, ако се спазват указанията за дозиране (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато Сартег се използва в комбинация с АСЕ инхибитор.

При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокери и Сартег не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация видимо повишава риска от нежелани реакции и следователно не се препоръчва. Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и валсартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Необходимо е да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до известно понижаване на артериалното налягане, но обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония, ако се спазват инструкциите за дозиране (вж. точка 4.2).

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с АСЕ инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II рецепторен блокери, не може да се изключи възможна връзка на употребата на Сартег с нарушаване на бъбречната функция. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Пресен миокарден инфаркт

Комбинацията на каптоприл и валсартан не показва допълнителна клинична полза; напротив, рискът от нежелани реакции се повишава в сравнение със съответните терапии (вж. точки 4.2 и 5.1). Поради това не се препоръчва комбинацията на валсартан и АСЕ инхибитор.

Необходимо е да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти след миокарден инфаркт. Оценката на пациентите след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти след миокарден инфаркт често води до понижаване на артериалното налягане, но обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония, ако се спазват указанията за дозиране (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокери и валсартан не е показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции и следователно не се препоръчва.

Необходимо е да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациентите след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до известно понижаване на артериалното налягане, но обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония, ако се спазват инструкциите за дозиране (вж. точка 4.2).



При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с ACE инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия, и в редки случаи - с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II рецепторен блокер, не може да се изключи възможна връзка на употребата на Сартег с нарушаване на бъбречната функция. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Анамнеза за ангионевротичен оток

Има съобщения за ангионевротичен оток, в т.ч. подуване на ларинкса и глотиса, което причинява блокиране на въздухоносните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или на езика при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти преди това са получавали ангионевротичен оток при прием на други лекарства (напр. ACE инхибитори). Приемът на Сартег трябва незабавно да бъде преустановен при пациенти, които получат ангионевротичен оток и приложението му не трябва да бъде подновявано (вж. точка 4.8).

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на RAAS чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Педиатрична популация

Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$ и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс $> 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2). Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с валсартан, особено когато валсартан се прилага при наличие на други състояния (висока температура, дехидратация), които могат да предизвикат нарушение на бъбречната функция.

Едновременното приложение на ARB, включително валсартан или ACEI с алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.3 и 4.5).

Нарушена чернодробна функция

Както при възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, жлъчна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с употребата на валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

Сартег съдържа лактоза монохидрат

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

Сартег съдържа лецитин (съдържа соево масло)



При пациенти със свръхчувствителност към фъстъци или соя, този продукт не трябва да бъде прилаган.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин (RAS) с ARB, ACEI или алискирен:

Едновременното приложение на ангиотензин рецепторни антагонисти (ARB), включително валсартан или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) с алискирен при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR < 60 ml/min/1.73 m²) е противопоказано (вж. точки 4.3).

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин - алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Едновременното приложение не се препоръчва

Литий

Обратимо увеличение на литиевите серумни нива и токсични ефекти са били докладвани по време на едновременната употреба на литий с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан. Ако комбинацията е необходима, препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива на лития. Може да се предполага, че рискът за токсичност на литий ще се повиши допълнително, ако се прилага също диуретик.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства, които могат да увеличат нивото на калий

Ако трябва да се приложи лекарствен продукт, който повлиява серумните нива на калий, в комбинация с валсартан, препоръчва се проследяване стойностите на калий в кръвта.

Внимание при едновременно приложение

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3g/дневно) и неселективни НСПВС

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства, може да се появи намаляване на антихипертензивния ефект. В допълнение, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти с нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция и увеличение на серумния калий. Затова се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, а също и адекватна хидратация на пациента.

Транспортери

Данните от in vitro проучвания показват, че валсартан е субстрат на чернодробния инфлукс транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на инфлукс транспортера (рифампицин, циклоспорин) или на ефлукс транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Започването или завършването на едновременно лечение с такива лекарства трябва да става с необходимото внимание.

Други

В проучванията на лекарствените взаимодействия с валсартан не са установени взаимодействия с клинично значение със следните продукти: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, итенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Педиатрична популация



При хипертония при деца и юноши, когато обичайната причина затова са бъбречни аномалии, се препоръчва повишено внимание при употребата на валсартан и други субстанции, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което може да повиши калий в плазмата. Внимателно трябва да се наблюдават бъбречната функция и плазмения калий.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIРА) не се препоръчва през първото тримесечие от бременността (вж. т. 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на второто и третото тримесечие от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за риска от тератогенност след приложение на ACE инхибитори по време на първото тримесечие от бременността не са окончателни, не може обаче да бъде изключено наличие на леко повишен риск. Докато няма контролирани епидемиологични данни по отношение на риска, свързан с инхибиторите на ангиотензин II рецепторите, може да се приеме съществуването на риск при прилагането на този клас лекарства. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за изключително важна, пациентите планиращи бременност, трябва да сменят антихипертензивното си лечение с алтернативно такова, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременността. Когато бременността е диагностицирана, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение в случаите, когато това се налага. Известно е, че лечението с ангиотензин II антагонисти по време на второто и третото тримесечие от бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия); вижте също т. 5.3. „Предклинични данни за безопасност”.

Ако лечението с ангиотензин II антагонисти е по време на второто и третото тримесечие от бременността, се препоръчва ултразвукова диагностика на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат стриктно проследяване за проява на хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на валсартан по време на кърмене, Сартег не се препоръчва, а трябва да се приложи алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране. При шофиране и използване на машини, трябва да се има предвид, че могат да се появят замаяване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и в съответствие с фармакологичния профил на валсартан. Честотата на нежелани реакции не е дозозависима или зависима от продължителността на лечението, и не е наблюдавана връзка с пола, възрастта или расата.



Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клиничните и пост-маркетинговите проучвания и лабораторни изследвания са представени по-долу според системо-органи класове.

Нежеланите лекарствени реакции са представени по честота, започвайки от най-честите, като според честотата си те са определени по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), включително изолирани съобщения. Във всяка честотна група реакциите са изброени в низходящ ред според тежестта.

За всички нежелани лекарствени реакции, съобщени в пост-маркетинговите проучвания и лабораторни изследвания, не е възможно да се определи честотата на НЛР и затова те са представени като НЛР с „неизвестна честота“.

• Хипертония

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота

Намаление на хемоглобина, Намаление на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота

Свръхчувствителност, включително серумна болест

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота

Увеличение на серумния калий, хипонатриемия

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести

Световъртеж

Съдови нарушения

С неизвестна честота

Васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести

Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Нечести

Коремна болка

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота

Увеличение на нивата на показателите на чернодробната функция, включително увеличение на серумния билирубин.

Нарушения на кожа и подкожната тъкан

С неизвестна честота

Ангиедем, булозен дерматит, обрив, сърбеж

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота

Миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота

Бъбречна недостатъчност и увреждане, увеличение на серумния креатинин

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота

Уморяемост

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години. С изключение на единични случаи на стомашно-чревни нарушения (като коремна болка, гадене, повръщане) и замаяност не са установени значими различия във вида, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и тези, съобщени преди това при възрастни пациенти.



Оценката на неврокогнитивните функции и развитието на педиатрични пациенти на възраст от 6 до 16 години, като цяло не показва някакво клинично значимо неблагоприятно повлияване при лечение с валсартан в продължение на една година.

В едно двойно-сляпо, рандомизирано проучване при 90 деца на възраст от 1 до 6 години, което е продължено като едногодишно отворено проучване, са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансминази. Случаите са наблюдавани в популация със значими съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с употребата на валсартан не е установена. В друго проучване, в което са рандомизирани 75 деца на възраст от 1 до 6 години, не са наблюдавани значими повишения на чернодробните трансминази, нито смъртни случаи при лечение с валсартан.

Хиперкалиемия се наблюдава по-често при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години с подлежащо хронично бъбречно заболявания.

Профилът на безопасност, наблюдаван в контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност се различава от профила на безопасност при хипертензивни пациенти. Това може би е свързано с основното заболяване на пациента. Нежеланите реакции, проявили се при възрастни пациенти след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност са посочени по-долу:

- След инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност (проучвания само при възрастни пациенти)

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота

Тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота

Свръхчувствителност, включително серумна болест

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести

Хиперкалиемия

С неизвестна честота

Увеличение на серумния калий, хипонатриемия

Нарушения на нервната система

Чести

Замаяност, постурална замаяност

Нечести

Синкоп, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести

Световъртеж

Сърдечни нарушения

Нечести

Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Чести

Хипотония, ортостатична хипотония

С неизвестна честота

Васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести

Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Нечести

Гадене, диария

Хепатобилниарни нарушения

С неизвестна честота

Увеличение на нивата на показателите на чернодробната функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести

Ангиоедем

С неизвестна честота

Булозен дерматит, обрив, сърбеж

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота

Миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести

Бъбречна недостатъчност и увреждане



Нечести

Остра бъбречна недостатъчност, увеличение на серумния креатинин

С неизвестна честота

Увеличение на кръвен уреен азот

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести

Астения, уморяемост

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането със Сартег може да доведе до значителна хипотония, която може предизвика замъглено съзнание, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Лечението е в зависимост от времето на поглъщане на продукта и тежестта на симптомите, като стабилизирането на циркулаторното състояние е от първостепенно значение.

Ако се появи хипотензия, пациентът трябва да се сложи да легне по гръб и да бъде коригирана обемната загуба.

Не е вероятно валсартан да бъде отстранен от организма чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно, АТС код: С09СА03

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен антагонист на ангиотензин II рецепторите. Той действа избирателно върху АТ₁-рецепторите, отговорни за известната активност на ангиотензин II. Повишаването плазмените нива на ангиотензин II вследствие блокадата на АТ₁ рецепторите от валсартан, може да стимулира неблокираните АТ₂ рецептори, което изглежда компенсират АТ₁ рецепторните ефекти. Валсартан не показва никаква частична активност на агонист по отношение на АТ₁ рецептори и има голям (около 20 000 пъти по-голям) афинитет към АТ₁ рецептори, в сравнение с този към АТ₂ рецептори. Не е известно валсартан да се свързва или блокира други хормонни рецептори или йонни каналчета, имащи важно участие в регулацията на сърдечно-съдовата функция. Валсартан не потиска АСЕ (също известен като кининаза II), който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като не упражняват ефект върху АСЕ и не потенцират брадикинин или субстанция Р, ангиотензин II антагонистите не е вероятно да бъдат свързани с кашлица. В клиничните проучвания, в които валсартан е сравняван с АСЕ-инхибитор, при пациентите лекувани с валсартан честотата на случаите със суха кашлица е била значително по-малка ($p < 0,05$), в сравнение с пациентите лекувани с АСЕ-инхибитор (2,6% срещу 7,9%, съответно). В клинично проучване на пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ-инхибитор, 19,5% от участниците в изпитването, лекувани с валсартан и 19% от тези, приемали тиазидов диуретик са имали кашлица в сравнение с 68,5 % от пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитор ($p < 0,05$).

Пресен миокарден инфаркт



VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) е рандомизирано контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациенти с остър миокарден инфаркт и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване $\leq 40\%$ чрез радионуклидна вентрикулография или $\leq 35\%$ чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двата в рамките на 12 часа до 10 дни след началото на симптомите на миокарден инфаркт. Средният период на лечение е две години. Първичната крайна точка е времето до настъпване на смърт поради всякакви причини.

Валсартан е също толкова ефективен, колкото каптоприл по отношение намаляването на общата смъртност след миокарден инфаркт. Общата смъртност е подобна в групите с валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не добавя допълнителна полза спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност в зависимост от възрастта, пола, расата, изходните терапии или основното заболяване. Валсартан е ефективен и в удължаване на времето и в редуциране на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализации по повод на сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, реанимирано спиране на сърцето и нефатален инсулт (вторична съставна крайна точка).

Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничното протичане при пациентите, лекувани след прекаран миокарден инфаркт. По отношение на бъбречната функция е наблюдавано удвояване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4,8% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция настъпват при 1,1% от пациентите, лекувани с валсартан, 1,3% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 0,8% от пациентите, лекувани с каптоприл. Оценка на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите, прекарвали миокарден инфаркт.

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболяемостта, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от лечението, смъртността е по-ниска в групата на пациентите, лекувани с бета-блокери, което показва, че познатата полза от бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, международно клинично проучване на валсартан в сравнение с плацебо върху заболяемостта и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност клас II (62%), III (36%) и IV (2%) по NYHA, получаващи обичайна терапия с левокамерна ФИ $<40\%$ и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) $>2,9$ cm/m². Основната терапия включва ACE инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза на валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта) и съставна смъртност и заболяемост от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие), дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилататорни средства за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е подобна в групите ($p=NS$) с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Първичната полза е 27,5% (95% ДИ: 17 до 37%) намаляване на риска за времето на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи в полза на плацебо (съставната смъртност и заболяемостта е 21,9% с плацебо спрямо 25,4% в групата с валсартан), са наблюдавани при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокери и валсартан.

В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор ($n=366$), ползите по отношение на заболяемостта са по-големи. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена с валсартан в сравнение с плацебо, с 33% (95% ДИ: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо), а съставната смъртност и риска за заболяемост са значително намалени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо). При пациенти, които приемат ACE инхибитор без бета-блокери, общата смъртност е подобна ($p=NS$) в групите с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът за



заболяемост са значително намалени с 18,3% (95% ДИ: 8% до 28%) при валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

В общата популация на Val-HeFT пациентите, лекувани с валсартан, показват в сравнение с плацебо значимо подобрене на класа по NYHA, признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея, умора, отоци и хрипове. Пациентите, приемащи валсартан, имат по-добро качество на живот в сравнение с приемащите плацебо, което се демонстрира чрез скалата на Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life от изходната до крайната точка на проучването. При пациентите, лекувани с валсартан, значимо се повишава фракцията на изтласкване и се понижава LVDD от изходната до крайната точка по време на проучването в сравнение с плацебо.

Хипертония

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием реален антихипертензивен ефект е налице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Значимо допълнително понижаване на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид. Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; амлодипин: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). След 24 седмици, UAE е намалена ($p < 0,001$) с 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% ДИ: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% ДИ: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване в двете групи.

Проучването с валсартан Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да установи оптималната доза валсартан за редуциране на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентната промяна в UAE е значително намалена с 36% от изходната стойност с валсартан 160 mg (95% ДИ: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% ДИ: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими редуции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Пресен миокарден инфаркт

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) е рандомизирано, контролирано, международно, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациенти с остър миокарден инфаркт и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване $\leq 40\%$ чрез радионуклидна вентрикулография или $\leq 35\%$ чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двете лекарства в рамките на 12 часа до 10 дни след началото на симптомите на миокарден инфаркт. Средният период на лечение е две години. Първичната крайна точка е времето на настъпване на смърт поради всякакви причини.

Валсартан е също толкова ефективен, колкото каптоприл по отношение на намаляването на общата смъртност след миокарден инфаркт. Общата смъртност е подобна в групите с валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не добавя допълнителна полза спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност в зависимост от възрастта, пола, расата, изходните



терапии или основното заболяване. Валсартан е ефективен и в удължаване на времето до, и в редуциране на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализации по повод на сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, реанимирано спиране на сърцето и нефатален инсулт (вторична съставна крайна точка).

Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничното протичане при пациентите, лекувани след прекаран миокарден инфаркт. По отношение на бъбречната функция е наблюдавано удвояване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4,8% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция настъпват при 1,1% от пациентите, лекувани с валсартан, 1,3% пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 0,8% от пациентите, лекувани с каптоприл. Оценка на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите прекарвали миокарден инфаркт.

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от лечението смъртността е по-ниска в групата на пациентите лекувани с бета-блокери, което показва, че познатата полза от бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, международно клинично проучване на валсартан, сравнен с плацебо върху заболяемостта и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност с NYHA клас II (62%), III (36%) и IV (2%), получаващи обичайна терапия с левокамерна ФИ <40% и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) >2,9 cm/m². Основната терапия включва ACE инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза на валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта) и съставна смъртност и заболяемост от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие) дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилататорни средства за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е подобна в групите (p=NS) с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Първичната полза е 27,5% (95% ДИ: 17 до 37%) намаляване на риска за времето на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи в полза на плацебо (съставната смъртност и заболяемостта е 21,9% с плацебо спрямо 25,4% в групата с валсартан), са наблюдавани при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокери и валсартан.

В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор (n=366), ползите при заболяемостта са по-големи. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена с валсартан, в сравнение с плацебо с 33% (95% ДИ: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо) и съставната смъртност и риска за заболяемостта са значително намалени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо).

При пациенти, които приемат ACE инхибитор без бета-блокери, общата смъртност е подобна (p=NS) в групите с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът за заболяемост са значително намалени с 18,3% (95% ДИ: 8% до 28%) с валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

В общата популация на Val-HeFT пациентите, лекувани с валсартан, показват в сравнение с плацебо значимо подобрение на класа по NYHA, признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност включително диспнея, умора, отоци и хрипове. Пациентите, приемащи валсартан имат по-добро качество на живот в сравнение с приемащите плацебо, което се демонстрира чрез скалата на

Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life от изходната до крайната точка на проучването.

При пациентите, лекувани с валсартан значимо се повишава фракцията на изтласкване и се понижават LVIDD от изходната до крайната точка по време на проучването в сравнение с плацебо.



телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на четири рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и 165 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 6 години. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища и затлъстяване са най-честите подлежащи медицински състояния, които допринасят за развитието на хипертония при децата, включени в проучванията.

Клиничен опит при деца над 6-годишна възраст

В едно клинично проучване, включващо 261 хипертензивни пациенти на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло <35 kg получават 10, 40 или 80 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза), а пациентите с тегло >35 kg получават 20, 80 или 160 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза). В края на втората седмица валсартан води до дозозависимо понижаване както на систолното, така и на диастолното налягане. Трите дози валсартан (ниска, средна и висока) значимо понижават систолното налягане съответно с 8, 10 и 12 mmHg спрямо изходните стойности. Пациентите са рандомизирани да продължат да приемат същите дози валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които продължават да приемат средна и висока доза валсартан систолното налягане е средно с 4 и 7 mmHg по-ниско отколкото при пациентите на лечение с плацебо. При пациентите, приемащи ниска доза валсартан систолното налягане е подобно на това при пациентите на лечение с плацебо. Дозозависимият антихипертензивен ефект на валсартан е налице при всички демографски подгрупи.

В едно друго клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 18 години определени пациенти са рандомизирани да приемат валсартан или еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с тегло между ≥ 18 kg и <35 kg приемат 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл; тези с тегло >35 kg и <80 kg приемат 160 mg валсартан или 20 mg еналаприл; а тези с тегло >80 kg приемат 320 mg валсартан или 40 mg еналаприл. Понижението на систолното налягане е сравнено между пациентите, приемащи валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mmHg) (p-стойност за не по-малка ефикасност



<0,0001). Подобни резултати се наблюдават и за диастолното артериално налягане - понижение с 9,1 mmHg и с 8,5 mmHg съответно с валсартан и еналаприл.

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

Проведени са две клинични проучвания при пациенти на възраст от 1 до 6 години, съответно с 90 и 75 пациенти. В проучванията не са включени деца под 1 година. В първото проучване ефикасността на валсартан е доказана спрямо плацебо, но не е демонстриран дозозависим клиничен отговор. Във второто проучване по-високите дози на валсартан са свързани с по-голямо понижение на артериалното налягане, но тенденцията за дозозависим клиничен отговор не постига статистическа значимост и разликата спрямо лечението с плацебо е несигнификантна. Поради тези несъответствия валсартан не се препоръчва за употреба в тази възрастова група (вж. точка 4.8).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с валсартан във всички подгрупи на педиатричната популация със сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след пресен миокарден инфаркт. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След самостоятелно перорално приложение на валсартан пикова плазмена концентрация на валсартан се постига за 2-4 часа при таблетките. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, макар че, след около 8 часа след дозата плазмените концентрации на валсартан са подобни при групата след хранене и групата на гладно. Това намаление на AUC не е свързано с клинично значимо намаление на терапевтичния ефект, затова валсартан може да бъде приеман с или без храна.

Разпределение

Равновесното ниво на обема на разпределение при интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумния протеин (94-97%), основно серумния албумин.

Биотрансформация

Валсартан не се трансформира в голяма степен, тъй като едва около 20% от дозата се открива като метаболити. Един хидрокси метаболит е установен в плазмата в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминиране

Валсартан показва мулти-експоненциално спадаща кинетика ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се излъчва основно чрез жлъчна екскреция във фецеса (около 83% от дозата) и, чрез бъбреците, в урината (около 13% от дозата), главно непроменен. След интравенозно приложение, плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час, а бъбречният му клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

При пациенти със сърдечна недостатъчност:

Средното време за достигане на пикови концентрации и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези, наблюдавани при здрави доброволци. AUC и C_{max} стойностите на валсартан са почти пропорционални с повишаване на дозата в клиничния дозов интервал (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/час. Възрастта не засяга привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При пациенти със сърдечна недостатъчност

Средното време за достигане на пикови концентрации и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези, наблюдавани при здрави доброволци.



AUC и C_{max} стойностите на валсартан са почти пропорционални с повишаване на дозата в клиничния дозов интервал (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/час. Възрастта не засяга привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Специални групи пациенти:

Старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавана малко по-висока системна експозиция на валсартан в сравнение с млади пациенти, но не е доказано това да има клинично значение.

Увредена бъбречна функция

Както се и очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е наблюдавана връзка между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Ето защо, коригиране на дозата не се налага при пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс >10 ml/min). Няма провеждани проучвания за безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс <10 ml/min и пациенти, подлагани на диализа, затова валсартан трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и е малко вероятно той да се елиминира чрез диализа.

Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не преминава значима биотрансформация. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави индивиди се наблюдава удвояване на експозицията (AUC). Въпреки това, не се наблюдава зависимост между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Сартег не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

В едно проучване с 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години) при еднократно прилагане на валсартан под формата на суспензия (средно: 0,9 до 2 mg/kg, максимална доза 80 mg) клирънсът (литри/час/kg) на валсартан е сравним между отделните възрасти от 1 до 16 години и подобен на този при възрастни пациенти, приемащи същите дози.

Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се налага коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.2 и 4.4).

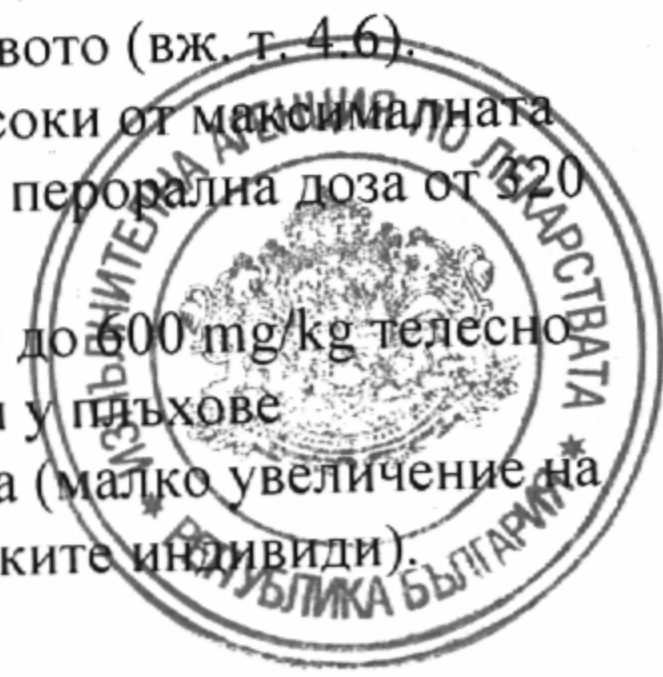
5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, събрани въз основа на обичайните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал не разкриват особен риск за човека.

При плъхове, токсични за майките дози (600 mg/kg дневно) по време на последните дни на бременността и кърменето доведоха до по-ниска преживяемост, по-малко наддаване на тегло и забавено развитие (незараснала ушна мида и отворен слухов канал) в потомството (вж. т. 4.6).

Такива дози при плъхове (600 mg/kg дневно) са приблизително 18 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора на основа на mg/m^2 (при изчисленията се приема перорална доза от 520 mg дневно при пациент с тегло 60 kg).

В предклиничните проучвания за безопасност, високи дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) са предизвикали понижаване в параметрите на червените кръвни клетки у плъхове (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и промени в бъбречната хемодинамика (малко увеличение на плазмената урея, хиперплазия на бъбречните каналчета и базофилия при мъжките индивиди).



Подобни дози при маймуни мармозет са довели до подобни изменения, въпреки че те са били по-тежки, особено в бъбреците, където промените са се развили до нефропатия, което е довело до увеличаване на уреята и креатинина.

И при двата вида също се наблюдава хипертрофия на бъбречните юктагломерулни клетки. Всички промени са били приети като резултат от фармакологичното действие на валсартан, което предизвиква продължителна хипотензия, особено при маймуните мармозет. Хипертрофията на бъбречните юктагломерулни клетки не изглежда да е от значение при хора, приемащи терапевтични дози валсартан.

Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади плъхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза от 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравиран фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са били подложени на лечение през първите 13 дни от живота им. Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, като понякога може да бъде удължен до 44 седмици след зачеването. Плъховете в ювенилното проучване на валсартан са третирани с валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да се изключат. Функционалното развитие на бъбрека е процес, който при хората продължава и през първата година от живота. Следователно, при деца на възраст <1 година не може да се изключи клинична значимост, докато при тези над 1 година предклиничните данни не показват никакви поводи за притеснение относно безопасността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Повидон К29-К32
Талк
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Макрогол 3350
Талк
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)
Титанов диоксид (E171)
жълт железен оксид (E172)
червен железен оксид. (E172) [само при 80 mg и 160 mg]

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на съхранение

3 години за таблетки, опаковани в блистер от PVC/PE/PVDC-Al.
3 години за таблетки в полиетиленова опаковка за таблетки.



6.4 Специални условия на съхранение

Блистери от PVC/PE/PVDC-Al: Да се съхранява под 30°C.
Полиетиленова опаковка за таблетки: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al.

Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 филмирани таблетки
Полиетиленова опаковка за таблетки (обезопасена (securitainer), ПЕ).
Видове опаковки: 7, 14, 28, 56, 98 и 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
H-1106 Budapest
УНГАРИЯ

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сартег 40 mg филмирани таблетки:	20080154
Сартег 80 mg филмирани таблетки	20080155
Сартег 160 mg филмирани таблетки	20080156

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първото разрешение: 11.08.2008 г.
Дата на последното подновяване : >

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври, 2014 г.

