

20110205/106/207
61/Мк/Мр-76057-9

17-06-2019

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВАЛЗЕРА 40 mg филмирани таблетки
WALZERA 40 mg film-coated tablets
ВАЛЗЕРА 80 mg филмирани таблетки
WALZERA 80 mg film-coated tablets
ВАЛЗЕРА 160 mg филмирани таблетки
WALZERA 160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН 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*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ВАЛЗЕРА 40 mg таблетки:

Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис „40“ от едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Размерите на всяка таблетка са приблизително 10 mm x 4 mm.

ВАЛЗЕРА 80 mg таблетки:

Розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис „80“ от едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Размерът на всяка таблетка е приблизително 9,60 mm.

ВАЛЗЕРА 160 mg таблетки:

Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис „160“ от едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Размерите на всяка таблетка са приблизително 16,0 mm x 7,6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни, деца и юноши на възраст от 6 до 18 години. (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

Пресен миокарден инфаркт



Лечение на клинично стабилни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична 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 АСЕ инхибитори не се понасят, или при пациенти с непоносимост към бета блокери като допълваща терапия към терапията с АСЕ инхибитори, 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

Възрастни

Хипертония

Препоръчителната начална доза валсартан е 80 mg веднъж дневно. Антихипертензивният ефект е ясно изразен след 2 седмици, а максималните ефекти се постигат в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до 160 mg и максимално до 320 mg.

Валсартан може да се прилага и с други антихипертензивни средства. Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пресен миокарден инфаркт

При клинично стабилни пациенти, лечението може да бъде започнато най-рано 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 делимата таблетка от 40 mg.

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 бъбречна дисфункция, трябва да се обмисли намаляване на дозата.

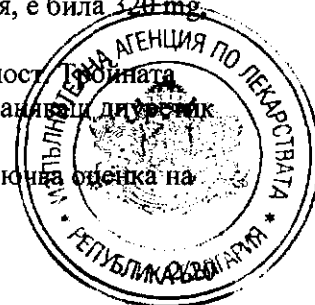
Валсартан може да се използва при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациенти след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Сърдечна недостатъчност

Препоръчителната начална доза валсартан е 40 mg два пъти дневно. Постепенно повишаване на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се извършва на интервали от минимум две седмици до най-високата доза в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обмисли намаляване на дозата на едновременно прилаганите диуретици. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е била 320 mg, разделена в няколко приема.

Валсартан може да се прилага с други лекарства за сърдечна недостатъчност. Комбинираната комбинация от АСЕ инхибитор, валсартан и бета-блокери или калий-съхраняващи диуретици обаче не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1).

Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.



Допълнителна информация за специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата за пациенти с креатининов клирънс > 10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2)

Пациенти с чернодробно увреждане

Валсартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна 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 35 kg или повече. Дозата трябва да се коригира в зависимост от повлияването на кръвното налягане. За максималните дози, проучени в клинични проучвания, моля, вижте таблицата по-долу.

Дози, по-високи от описаните, не са проучвани и следователно не се препоръчват.

Тегло	Максимална доза, проучена в клинични проучвания
≥ 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. Въпреки това, 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 диализа, не е проучена, следователно валсартан не се препоръчва при тези 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 възрастни пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с 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 инфаркт на миокарда при деца

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

Валсартан трябва да се приема с вода, независимо от приема на храна.

4.3 Противопоказания

-Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

-Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.

-Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

-Едновременната употреба на Валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други средства, които могат да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва да се мониторираат съответно.

Нарушена бъбречна функция

Понастоящем няма натрупан опит относно безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min}$ и при пациенти, подложени на хемодиализа, следователно валсартан трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Не се изисква корекция на дозата при възрастни пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, валсартан трябва да се използва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

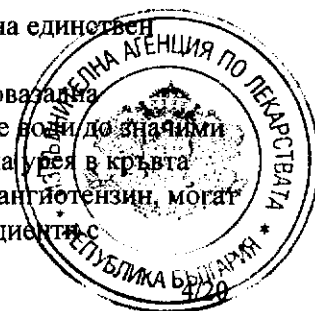
Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, като тези, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечението с валсартан може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с валсартан, например чрез намаляване дозата на диуретика.

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствен бъбрек, безопасната употреба на валсартан не е установена.

Краткосрочно приложение на валсартан при дванадесет пациенти с реновазална хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на урея в кръвта (BUN). Въпреки това, други средства, които влияят на системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с



едностранна стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациенти, лекувани с валсартан.

Бъбречна трансплантация

До момента няма опит по отношение на безопасната употреба на валсартан при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с валсартан, тъй като тяхната система ренин-ангиотензин не е активирана.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ 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 РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ 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.

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

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори, препоръчва се специално внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза, или от хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (НОСМ).

Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АПРА се смята за важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АПРА трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, 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 увеличава в сравнение със съответните терапии (вж. точки 4.2 и 5.1). Поради това не се препоръчва комбинацията на валсартан и АСЕ инхибитор.

Необходим е внимателен подход при започване на лечение на пациенти след миокарден инфаркт. Оценката на пациенти след 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 известно понижаване на кръвното налягане, но прекъсването на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не е необходимо, ако се спазват инструкциите 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 Валсартан се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокер и валсартан не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация видимо повишава риска от нежелани събития 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 повишено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациенти 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 спадане на кръвното налягане, но прекъсване на терапията поради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не е необходимо, при условие че се спазват инструкциите за дозиране (вж. точка 4.2).

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (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 блокер, не може да се изключи възможна връзка на употребата на валсартан с увреждане на бъбречната функция.

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

Анамнеза за ангиоедем

Ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика, е съобщен при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти преди това са развили ангиоедем от други лекарства, включително АСЕ инхибитори. Приемът на валсартан трябва незабавно да се преустанови при пациенти, които развият ангиоедем, и валсартан не трябва да бъде прилаган отново.

Педиатрична популация

Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на диализа, не е проучена, следователно валсартан не се препоръчва при тези пациенти. Не се изисква корекция на дозата за педиатрични пациенти с креатининов клирънс > 30 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. Това се отнася особено много за случаите, когато валсартан се прилага при наличие на други състояния (повишена температура, дехидратация), които биха могли да увредят бъбречната функция.

Нарушена чернодробна функция

Подобно на възрастни пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.2 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

При едновременно приложение на литий и АСЕ инхибитори са съобщени обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Поради липсата на опит с едновременна употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията е необходима, препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, и други вещества, които могат да повишат нивата на калий

Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, който засяга калиевите нива в комбинация с валсартан, препоръчва се следене на плазмените нива на калия.

Изисква се особено внимание при едновременна употреба

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

Когато ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с НСПВС, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Други

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ 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).

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия с валсартан или към някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Педиатрична популация

При хипертония при деца и юноши, при които често има обуславяща бъбречна патология, се препоръчва повишено внимание при едновременното приложение на валсартан и други вещества, които потискат системата ренин-ангиотензин-алдостерон, което може да повиши нивата на серумния калий. Бъбречната функция и серумният калий трябва внимателно да се проследяват.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРА е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, но не може да се изключи леко повишение на риска. Макар че няма контролирани епидемиологични данни за риска от AIIIRA, подобен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с AIIIRA, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с AIIIRA трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение.

Експозиция на AIIIRA през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия); вижте също точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“.

В случай на експозиция на AIIIRA през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка с ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали AIIIRA, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма налична информация по отношение на употребата на валсартан по време на кърмене, валсартан не се препоръчва и за предпочитане са алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивните способности на мъжки и женски плъхове при перорални дози до 200 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

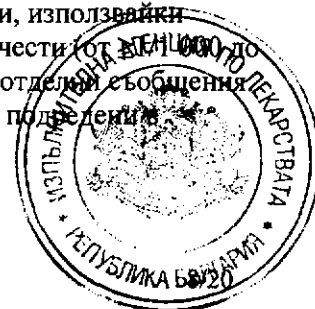
Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране. Трябва да се вземе предвид, че при шофиране или работа с машини могат да настъпят замаяност и умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежелани лекарствени реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и е в съответствие с фармакологичния профил на валсартан. Честотата на НЛР не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така не показва връзка с пола, възрастта или расата.

НЛР, съобщени от клинични проучвания, постмаркетинговия опит и лабораторните находки, са изброени по-долу съгласно системо-органни класове.

Нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, използвайки следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), вкл. отделни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са подредени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



За всички НЛР, съобщени от постмаркетинговия опит и лабораторните находки, не е възможно да се приложи никаква честота на НЛР и поради това те са упоменати с „неизвестна“ честота.

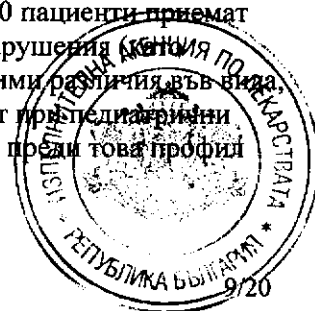
- **Хипертония**

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Повишаване 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	Повишение на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиедем, обрив, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	
Нечести	Умора

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всяко от които последвано от период на удължаване или от проучване). Тези проучвания включват 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години с или без хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), от които 560 пациенти приемат валсартан. С изключение на изолирани случаи на стомашно-чревни нарушения (като коремна болка, гадене, повръщане) и замаяност, не са установени видими различия във вида честотата и тежестта на нежеланите реакции в профила на безопасност при педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години в сравнение със съобщения преди това профили при възрастни пациенти.



Извършен е обобщен анализ на 560 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст 6-17 години), приемащи или монотерапия с валсартан [n=483] или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n=77]. От 560 пациенти 85 (15.2%) са били с ХБЗ (изходна GFR <90 mL/min/1.73m²). Общо 45 (8.0%) пациенти са преустановили проучването поради нежелани събития. Общо 111 (19.8%) пациенти са получили нежелана лекарствена реакция (НЛР), с главоболие (5.4%), замаяност (2.3%), и хиперкалиемия (2.3%). При пациентите с ХБЗ най-честите НЛР са хиперкалиемия (12.9%), главоболие (7.1%), повишение на креатинина в кръвта (5.9%), и хипотония (4.7%). При пациентите без ХБЗ най-честите НЛР са били главоболие (5.1%) и замаяност (2.7%). Нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани по-често при пациенти, приемащи валсартан в комбинация с други антихипертензивни лекарства, в сравнение с валсартан самостоятелно

Оценката на неврокогнитивните функции и развитието на педиатрични пациенти на възраст от 6 до 16 годишна възраст като цяло не показва клинично значимо неблагоприятно въздействие след лечение с валсартан за период до една година.

В двойно-сляпо, рандомизирано проучване при 90 деца на възраст от 1 до 6 години, което е последвано от едногодишно отворено проучване, са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансминази. Тези случаи се наблюдават в популация със значителни съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с валсартан не е установена. Във второ проучване, при което са били рандомизирани 75 деца на възраст от 1 до 6 години, не се наблюдава значимо покачване 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 хронични бъбречни заболявания.

Профилът на безопасност, наблюдаван в контролирани клинични проучвания при пациенти след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност, се различава от общия профил на безопасност, наблюдаван при пациенти с хипертония. Това може да бъде свързано с придружаващо заболяване на пациента. НЛР, които настъпват при пациенти след миокарден инфаркт и/или пациенти със сърдечна недостатъчност, са изброени по-долу:

- **Състояние след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност**

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свърхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Хиперкалиемия
С неизвестна честота	Повишаване на серумния калий, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Замайване, зависещо от позата замайване
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
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишаване на стойностите на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Ангиоедем,
С неизвестна честота	Обрив, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност и увреждане
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин
С неизвестна честота	Повишаване на уреята в кръвта
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	
Нечести	Астения, умора

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да доведе до изразена хипотония, която може да доведе до понижено ниво на съзнание, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите. Стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенно значение. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и трябва да се предприеме корекция на кръвния обем.

Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелни АТС код: C09CA03



Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на Ang II в резултат на AT₁ рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокиран AT₂ рецептор, което изглежда противодейства на ефекта на AT₁ рецептора.

Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност по отношение на AT₁ рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT₁ рецептора, отколкото към AT₂ рецептора. Няма данни валсартан да се свързва и блокира други хормонални рецептори или йонни канали с установено значение за сърдечно-съдовата регулация. Валсартан не инхибира АСЕ (известен също и като киназа II), който превръща Ang I в Ang II и разгражда брадикинина. Тъй като няма ефект върху АСЕ и не засилва действието на брадикинин и на субстанция Р, малко вероятно е ангиотензин II антагонистите да причинят кашляне. В клинични проучвания, при които валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на сухата кашлица е значително ($P < 0,05$) по-ниска при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при тези, лекувани с АСЕ инхибитор (2,6% срещу 7,9% съответно). В клинично проучване върху пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, кашлица са имали 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан и 19,0% от тези, получаващи тиазиден диуретик, в сравнение с 68,5% от лекуваните с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$).

Хипертония

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

При повечето пациенти, началото на антихипертензивното действие настъпва в рамките на 2 часа след приложение на еднократна перорална доза, а най-ниската стойност на кръвното налягане се постига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократно дозиране, антихипертензивният ефект практически настъпва на 2-та седмица, а максималните ефекти се достигат в рамките на 4 седмици и се задържат при дългосрочна терапия. При комбиниране с хидрохлоротиазид се постига значително допълнително намаляване на кръвното налягане.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с рибанунд хипертония или с други нежелани клинични събития.

При хипертонични пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучване MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) прави оценка на 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 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), нормално или високо кръвно налягане и запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120 µmol/l). След 24 седмици, UAE е намалено ($p < 0,001$) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) при валсартан и приблизително 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) при амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване на кръвното налягане при двете групи.

Проучването „Намаляване на протеинурията с Diovan“ (Diovan Reduction of Proteinuria, DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) и с диабет тип 2, албуминурия (средно=102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин = 80 µmol/l). Пациентите са били рандомизирани на 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 на валсартан за редуциране на UAE при хипертонични пациенти с диабет тип 2. След 30 седмици процентната промяна в UAE е била статистически значимо намалена с 36% спрямо изходното ниво при валсартан 160 mg (95% CI: 22 до 47%), и с 41% при валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg

валсартан води до клинично значима редукция в UAE при хипертонични пациенти с диабет тип 2.

Пресен миокарден инфаркт

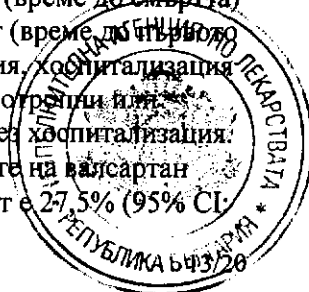
Проучването „Валсартан при остър миокарден инфаркт“ (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial, VALIANT) е рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациенти с остър миокарден инфаркт и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване $\leq 40\%$ според радионуклидна вентрикулография или $\leq 35\%$ според ехокардиография или вентрикуларна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани да получават валсартан, каптоприл или комбинация от двете в рамките на 12 часа до 10 дни след появата на симптоми на инфаркт на миокарда. Средната продължителност на лечението е две години. Първичният критерий за ефект е времето на настъпване на смърт по всякакви причини (обща смъртност).

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%). Комбинирането на валсартан с каптоприл не води до допълнителна полза спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност при анализ по възраст, пол, раса, изходните терапии или основното заболяване. Валсартан е също така ефективен и по отношение на удължаване на времето до настъпване на сърдечно-съдова смърт и по отношение на намаляване на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализация за сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, реанимиран сърдечен арест и нефатален инсулт (вторичен комплексен критерий за ефект). Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничното протичане при пациенти, лекувани след прекаран миокарден инфаркт. По отношение на бъбречната функция е наблюдавано удвояване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, при 4,8% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и при 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция настъпва 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 оценката на пациентите след миокарден инфаркт.

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност или заболеваемостта, когато бета-блокери са прилагани заедно с комбинацията от валсартан + каптоприл, или само валсартан или само каптоприл. Независимо от лечението, смъртността е по-ниска в групата на пациентите, лекувани с бета-блокери, което предполага, че известната полза на бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично проучване на валсартан в сравнение с плацебо по заболеваемост и смъртност при пациенти с 5010 NYHA клас II (62%), III (36%) и IV (2%) сърдечна недостатъчност, получаващи обичайна терапия с левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) $< 40\%$ 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 близо две години. Средната дневна доза на валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Проучването има два първични критерия за ефект: обща смъртност (време до смъртта) и комбинирана смъртност плюс болестност от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие), дефинирана като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност или приложение на интравенозни и/или перорални венозни съдоразширяващи средства в продължение на четири часа или повече без хоспитализация. Общата смъртност е подобна (P = статистически незначително) в групите на валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Ползата според първичния критерий за ефект е 27,5% (95% CI-



17 до 37%) намаляване на риска за показателя време до първата хоспитализация за сърдечна недостатъчност (13,9% с/у 18,5%). Резултати, установяващи по-благоприятно действие на плацебо (съставната смъртност и заболеваемостта е 21,9% при плацебо спрямо 25,4% в групата с валсартан), са наблюдавани при тези пациенти, които са получавали тройната комбинация от ACE инхибитор, бета-блокер и валсартан. В подгрупата на пациентите, които не получават ACE инхибитор (N=366), ползите по отношение на заболеваемостта са най-големи. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена при валсартан в сравнение с плацебо 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо) и съставната смъртност и заболеваемост са значимо намалени с 44% (24,9% валсартан с/у 42,5% плацебо). При пациенти, лекувани с ACE инхибитор без бета-блокер, общата смъртност е подобна (P=NS) за групите на валсартан (21,8%) и на плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът от заболеваемост са значимо намалени с 18,3% (95% CI: 8% до 28%) при валсартан в сравнение с плацебо (31,0% с/у 36,3%).

В общата популация на Val-HeFT, лекуваните с валсартан пациенти, показват значително подобрене в сравнение с плацебо по отношение на класа по NYHA, признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея, умора, отоци и хрипове. Пациентите, лекувани с валсартан, имат по-добро качество на живот в сравнение с приемащите плацебо, което се демонстрира чрез промените в оценката по скалата Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life от изходното ниво до настъпване на критерия за ефект. Фракцията на изтласкване при пациентите, лекувани с валсартан, се увеличава статистически значимо в сравнение с приемащите плацебо, а LVIDD значително се понижава от изходното ниво до настъпване на критерия за ефект.

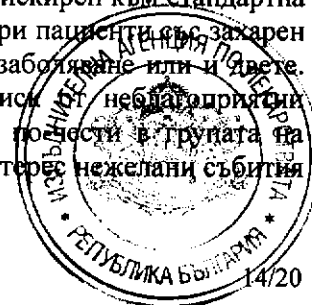
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на 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 мозъчносъдова 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

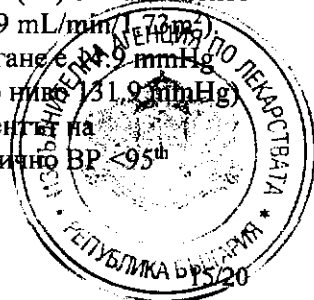
Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в 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 затлъстяването са най-честите обуславящи медицински състояния, които допринасят за хипертонията при децата, включени в тези проучвания.

Клиничен опит при деца на или над 6-годишна възраст

В клинично проучване, включващо 261 хипертонични педиатрични пациенти на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло <35 kg са получили 10, 40 или 80 mg валсартан под формата на таблетки дневно (ниски, средни и високи дози), а пациентите с тегло ≥ 35 kg - 20, 80 и 160 mg валсартан под формата на таблетки дневно (ниски, средни и високи дози). В края на 2-та седмица, валсартан води до дозозависимо понижение както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане. Като цяло, трите дози валсартан (ниска, средна и висока) значимо намаляват систолното кръвно налягане съответно с 8, 10, 12 mmHg спрямо изходните стойности. Пациентите са повторно рандомизирани да продължат да получават същата доза валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които са продължили да получават средна и висока доза валсартан, систолното кръвно налягане е средно с 4 и 7 mmHg по-ниско в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. При пациентите, получаващи ниска доза на валсартан, систолното кръвно налягане е подобно на това при пациентите, третирани с плацебо. Като цяло, дозозависимият антихипертензивен ефект на валсартан е постоянен във всички демографски подгрупи. В друго клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 18 години, подходящите да участват пациенти са били рандомизирани да получават валсартан или еналаприл на таблетки в продължение на 12 седмици. Децата с тегло между ≥ 18 kg и <35 kg приемат валсартан 80 mg или еналаприл 10 mg; тези между ≥ 35 kg и <80 kg приемат валсартан 160 mg или еналаприл 20 mg; тези ≥ 80 kg приемат валсартан 320 mg или еналаприл 40 mg. Понижението на систолното кръвно налягане е сравнимо между пациентите, приемащи валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mmHg) (р-стойност за не по-малка ефикасност <0,0001). Постоянни резултати са наблюдавани и за диастолното кръвно налягане с понижения от 9,1 mmHg и 8,5 mmHg съответно при валсартан и еналаприл.

В трето, открито клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, лекуваните пациенти (систолично ВР $\geq 95^{\text{th}}$ перцентил на възраст, пол и височина) приемат валсартан в продължение на 18 месеца, за да оценят безопасността и поносимостта. От 150-те пациенти, участващи в това проучване, 41 пациенти приемат също съпътстващи антихипертензивни лекарства. Дозата на пациентите се определя върз основа на групирането им по тегло за начални и поддържащи дози. Пациенти с тегло >18 до <35 kg, ≥ 35 до <80 kg и ≥ 80 до <160 kg приемат 40 mg, 80 mg и 160 mg и дозите се титрират съответно до 80 mg, 160 mg и 320 mg след една седмица. Половината от включените пациенти (50.0%, n=75) са с ХБЗ, като 29.3% (44) от пациентите са с ХБЗ стадий 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1.73m²) или стадий 3 (GFR 30-59 mL/min/1.73m²). При всички пациенти средното намаляване на систолното кръвно налягане е 8.9 mmHg (изходно ниво 133.5 mmHg), при пациенти с ХБЗ е 18.4 mmHg (изходно ниво 131.9 mmHg) и при пациенти без ХБЗ е 11.5 mmHg (изходно ниво 135.1 mmHg). Процентът на пациентите, постигнали цялостен контрол на ВР (систолично и диастолно ВР <95th



персентил), е малко по-висок в групата на ХБЗ (79,5%) в сравнение с групата, която е без ХБЗ (72.2%).

Клиничният опит при деца на възраст под 6 години

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 на възраст под 1 година. При първото проучване, ефикасността на лечението с валсартан е потвърдена в условията на сравняване с плацебо, но не е демонстриран дозозависим отговор. Във второто проучване, по-високи дози валсартан са свързани с по-големи понижения на кръвното налягане, но тенденцията за дозозависим отговор не постига статистическа значимост и разликата спрямо лечението с плацебо не е значима. Поради тези несъответствия, валсартан не се препоръчва 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 инфаркт на миокарда. Вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение на валсартан, пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) - с около 50%, въпреки че около 8 часа след дозиране плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите за прием на храна и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект и валсартан може да се дава със или без храна.

Разпределение:

Обемът на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), предимно със серумния албумин.

Биотрансформация:

Валсартан не показва висока степен на биотрансформиране, като само около 20% от дозата се откриват под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксиметаболит в ниски концентрации (по-малко от 10 % от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминиране:

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ h и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира основно чрез билиарна екскреция с фекалиите (около 83% от дозата) и от бъбреците чрез урината (около 13% от дозата) основно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение, плазмения клирънс на валсартан е около 2 l/h, а бъбречният му клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

При пациенти със сърдечна недостатъчност:

Средното време за достигане на пикова концентрация и елиминационният полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези наблюдавани при здрави доброволци. Стойностите на AUC и C_{max} на валсартан са почти пропорционални на увеличаване на дозата над клиничния дозов диапазон (от 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/h. Възрастта не влияе на привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст се наблюдава малко по-висока системна експозиция на валсартан, отколкото при млади индивиди. Това обаче няма доказана клинична значимост.

Нарушена бъбречна функция

Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбречната функция и системната експозиция на валсартан. Поради това не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс >10 ml/min). По настоящем няма натрупан опит относно безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс <10 ml/min и при пациенти, подложени на хемодиализа, следователно валсартан трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и е малко вероятно да бъде отстранен чрез диализа.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

В проучване с 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години) при еднократно прилагане на валсартан във вид на суспензия (средно: от 0,9 до 2 mg/kg, с максимална доза от 80 mg), клирънсът (литри/час/kg) на валсартан е съпоставим в целия възрастов диапазон от 1 до 16 години и е подобен на този при възрастните, приемащи същите дози.

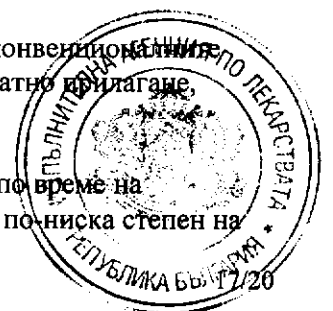
Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на диализа, не е проучена, следователно валсартан не се препоръчва при тези 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 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал.

При плъхове токсичните дози за майката (600 mg/kg/ден), прилагани по време на последните дни на бременността и периода на лактация, са довели до по-ниска степен на



преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) в поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) са приблизително 18 пъти повече от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Не са наблюдавани ефекти на валсартан при най-високите дози, тествани върху фертилитета, репродуктивното представяне при мъжки и женски плъхове (200 mg/kg).

В предклинични проучвания за безопасност, високи дози валсартан (от 200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея и бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 и 600 mg/kg/ден) са приблизително 6 и 18 пъти повече от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

При мармозетки след приложение на подобни дози, промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин. Наблюдава се също хипертрофия на юкстагломерулните клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония, особено при мармозетките. Изглежда, че терапевтичните дози валсартан при хора не са свързани с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Микрокристална целулоза РН 102
Кросповидон тип В
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Филмиращо покритие:
Хипромелоза (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол 8000

ВАЛЗЕРА 40 mg таблетки:
Железен оксид жълт (Е 172)

ВАЛЗЕРА 80 mg таблетки:
Железен оксид червен (Е 172)

ВАЛЗЕРА 160 mg таблетки:
Железен оксид жълт и железен оксид червен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ВАЛЗЕРА таблетки са опаковани в блистери, с PVC/Aclar като формиращ (база) материал /0,025 mm алуминиево фолио (като запечатан с фолио материал), които след това са опаковани в картонени кутии.

Таблетките се предлагат в опаковки от 1,7,10,14,20,28,30,50,56,60,90,98 и 100 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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Словения
Тел.: 386 1 300 42 90
Факс: 386 1 300 42 91
E-mail: info@alkaloid.si

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ВАЛЗЕРА 40 mg филмирани таблетки – Рег. № 20120305
ВАЛЗЕРА 80 mg филмирани таблетки – Рег. № 20120306
ВАЛЗЕРА 160 mg филмирани таблетки – Рег. № 20120307

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 Юни 2012
Дата на последно подновяване: 23 Октомври 2017

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



04/2018

