

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № **20100099**
Разрешение № **BG/MMP-54876**
11.06.2021
Издание №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсакор 320 mg филмирани таблетки
Valsacor 320 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 320 mg валсартан (*valsartan*).

Помощно вещество с известно действие:

- лактоза: 114 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Вид на филмираните таблетки от 320 mg: светло кафяви, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделяна на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни и хипертония при деца и юноши на възраст от 6 до под 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Препоръчаната доза на Валсакор 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.

Валсакор може да бъде прилаган едновременно с други антихипертензивни лекарствени средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Хора в старческа възраст

Не се налага промяна в дозировката при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане



Не се налага промяна в дозата при възрастни пациенти с креатининов клирънс >10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Валсартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане 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 превишава 80 mg.

Педиатрична популация

Хипертония при деца

Деца и юноши от 6 до под 18 годишна възраст

Началната доза е 40 mg еднократно дневно при деца с тегло под 35 kg и 80 mg еднократно дневно при тези с тегло 35 kg или повече. Дозата се определя на базата на отговора на кръвното налягане и поносимостта. За максималните дози проучвани в клинични изпитвания се отнесете към таблицата по-долу.

Дози, по-високи от тези, които са посочени не са проучвани и по тази причина не се препоръчват за употреба при деца.

Тегло	Максимална доза, проучвана 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 под 1 годишна възраст не са установени.

Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 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 под 18 години с чернодробно увреждане

Подобно на възрастните пациенти, Валсакор е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Налице е ограничен клиничен опит с употребата на Валсакор 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

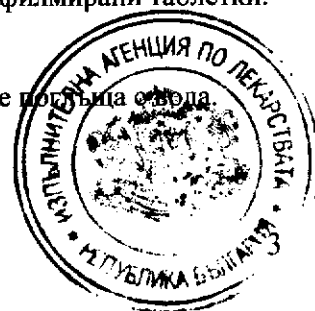
Валсакор не се препоръчва за лечение на сърдечна недостатъчност или пресен миокарден инфаркт при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Дозирането с дози, по-ниски от 160 mg не е възможно с Валсакор 320 mg филмирани таблетки.

Начин на приложение

Валсакор може да се приема независимо от приема на храна и трябва да се погълне целия

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Валсакор 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 лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва да се мониторират съответно.

Нарушена бъбречна функция

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

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 лечение 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 на дозата на диуретиците.

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията 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 уреята в кръвта (BUN). Независимо от това, други лекарства, които повлияват 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 пациентите, лекувани с валсартан.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на валсартан при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо особено повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ОХКМ).



Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) по време на бременност. Освен, ако продължителната терапия с АРБ се прецени като съществена, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

Анамнеза за ангиоедем

Ангиоедем, включително подуване на ларинкса и глотиса, причиняващо обструкция на дихателните пътища и / или подуване на лицето, устните, фаринкса, и / или езика, е докладвано при пациенти лекувани с валсартан; някои от тези пациенти са получавали ангиоедем с други лекарства, включително АСЕ инхибитори. Валсакор трябва незабавно да бъде спряно при пациенти, които развият ангиоедем, и Валсакор не трябва да бъде приеман (виж точка 4.8).

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.

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензиновата система

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензиновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим се свързва с олигурия и / или прогресивна азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и / или смърт. Тъй като валсартан е антагонист на ангиотензин II, не може да се изключи, че използването на валсартан може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция.

Педиатрична популация

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 изисква коригиране на дозата при 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, особено когато валсартан се прилага при наличие на други състояния (температура, дехидратация), които могат да предизвикат нарушение на бъбречната функция.

Нарушена чернодробна функция

Подобно на възрастните пациенти, Валсакор е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2).

Налице е 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.



Валсакор съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Валсакор съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин (РАС) с АРБ, АСЕ инхибитори, или алискирен

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).

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба на литий с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери, включително валсартан. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима. Ако се прилага и диуретик, се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде допълнително повишен.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други субстанции, които биха могли 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 калий.

Особено внимание се изисква при едновременна употреба

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

Когато ангиотензин II рецепторните антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II рецепторни 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.

Транспортни молекули

In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на транспортните молекули за чернодробно захващане OATP1B1/OATP1B3 и чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Клиничната значимост на находката е неизвестна. Едновременният прием на инхибитори на чернодробното захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлуксен транспортер (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Трябва да се предприемат подходящи мерки при започването или приключването на едновременното лечение с подобни лекарства.

Други

При проучвания за лекарствено взаимодействие с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия с валсартан или някое от следните вещества: циметидин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глицероламид



Педиатрична популация

При лечение на хипертония при деца и юноши, при които често пъти има и подлежаща бъбречна патология, се препоръчва повишено внимание при едновременно прилагане на валсартан с други вещества, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система и могат да доведат до повишаване на нивата на серумния калий. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки, че няма контролирани епидемиологични данни за риска от АПРБ, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай, че терапията с АРБ се преценява като жизнено необходима, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена 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 АПРБ след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

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

Кърмене

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене, приемът на Валсакор не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение 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 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/m^2 (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония сфигмата често е имала нежелани реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и е в съгласие 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.

Основани на клинични проучвания, пост-маркетингов опит и лабораторни резултати НЛР са изброени по-долу съгласно системно-органната класификация.

Нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)..

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

За всички НЛР, съобщени от пост-маркетинговия опит и лабораторните находки, не е възможно да се приложи никоя честота на НЛР и поради това те са упоменати с "неизвестна" честота.

Хипертония

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Повишен серумен калий, хипонатриемия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Коремна болка
Хепато-билиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиоедем, булозен дерматит, 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 ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Умора

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всеки от които е последван от период на продължаване на проучване)



и едно отворено проучване. Тези проучвания включват 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до по-малко от 18 години с и без хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), от които 560 пациенти са получавали валсартан. С изключение на изолирани 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 по-малко от 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.

Извършен е обобщен анализ на 560 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст 6-17 години), получаващи монотерапия с валсартан [n = 483] или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n = 77]. От 560 пациенти, 85 (15,2%) имат ХБЗ (изходен GFR <90 mL/min/1,73m²). Общо 45 пациента (8,0%) са преустановили проучването поради прояви на нежелани реакции. Общо 111 пациента (19,8%) са имали нежелана лекарствена реакция (НЛР) - 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 лекарствени продукти, в сравнение с валсартан самостоятелно.

Антихипертензивният ефект на валсартан при деца на възраст от 1 до под 6 години е оценен в три рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания (всяко последвано от период на удължаване). В първото проучване при 90 деца на възраст от 1 до под 6 години, 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 две последващи проучвания, в които са рандомизирани 202 деца на възраст от 1 до под 6 години, не са наблюдавани значими повишения на чернодробните трансминази, нито смъртни случаи при лечение с валсартан.

Проведен е сборен анализ на данните от 202 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до под 6 години), като всички пациенти са приемали валсартан като монотерапия в двойно-слепите периоди (с изключение на плацебо периода на отнемане). От тях 186 пациенти продължават участието си или в продължението на проучването, или в отворения период. От 202 пациенти, 33 (16,3%) имат ХБЗ (изходно eGFR <90 ml/min). През двойно-заслепения период, двама пациенти (1%) са прекратили участие поради нежелано събитие, а през открития период или през периода на продължение на проучването, четирима пациенти (2,1%) са прекратили участие поради нежелано събитие. През двойно-заслепения период, 13 (7,0%) от пациентите са изпитали поне една НЛР. Най-честите НЛР са повръщане n=3 (1,6%) и диария n=2 (1,1%). Една НЛР (диария) е наблюдавана в групата с ХБЗ. В отворения период 5,4% от пациентите (10/186) са изпитали поне една НЛР. Най-честата НЛР е намален апетит, което се съобщава от двама пациенти (1,1%). В двойно-заслепения период и в отворения период се съобщава за хиперкалиемия за един пациент във всеки период. Няма случаи на хипотония или виене на свят в двойно-заслепения период или в отворения период.

Хиперкалиемия се наблюдава по-често при деца и юноши на възраст от 1 до под 18 години с подлежащо хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Рискът от хиперкалиемия може да бъде по-висок при деца на възраст от 1 до 5 години в сравнение с деца на възраст от 6 до под 18 години.



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

Състояние след миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност (проучвани са само възрастни пациенти)

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	Повишен серумен калий, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	
чести	Замайване, зависещо от позата замайване
нечести	Синкоп, главоболие
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести	Вертиго
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
Хепато-билиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Ангиоедем
С неизвестна честота	Булозен дерматит, 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 ефекти 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 между лекарствения продукт и нежеланите реакции. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез
 Изпълнителна агенция по лекарствата
 ул. „Дамян Груев“ № 8
 1303 София



Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите. От първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус.

В случай на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се предприеме заместване с обемозаместващи и солеви разтвори.

Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторни блокери, самостоятелни, АТС код: C09CA03

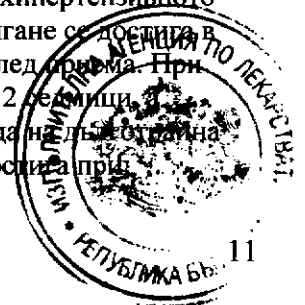
Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ1 рецептора, отколкото към АТ2 рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечносъдовата регулация.

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6% срещу 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан, и 19,0% от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$).

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 дълготрайната терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.



Внезапното преустановяване на лечението с Валсакор не се свързва с ребаунд-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 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120 µmol/l). След 24 седмици, UAE е намалена (p<0,001) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи.

Проучването Редукция на протеинурията с валсартанА (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 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 µmol/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% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими редукции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

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

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 сърдечносъдова 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 сърдечносъдовите 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 сърдечносъдови 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата 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 под 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 на или 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 понижение 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 mm Hg 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 mm Hg 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 субгрупи.

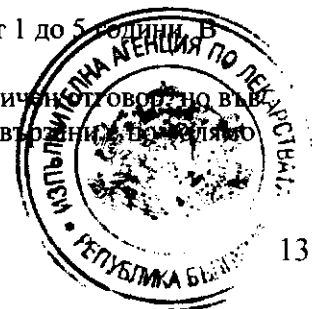
Във второ клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до под 18 години определени пациенти са рандомизирани да приемат валсартан или еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с тегло ≥ 18 kg и <35 kg приемат 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл, тези с тегло ≥ 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 сравнимо между пациентите приемащи валсартан (15 mm Hg) и еналаприл (14 mm Hg) (p-стойност за не по-малка ефикасност <0,0001). Подобни резултати се наблюдават и за диастолното артериално налягане, понижение с 9,1 mm Hg и с 8,5 mm Hg съответно с валсартан и с еналаприл.

В трето, отворено клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години с хипертония, лекуваните пациенти (систолично АН $\geq 95\%$ съобразно възрастта, пола и височината) получават валсартан в продължение на 18 месеца, за да се оцени безопасността и поносимостта. От 150-те пациента, участващи в това проучване, 41 пациента също така получават съпътстваща антихипертензивна терапия. Пациентите се групират въз основа на критериите си за тегло при определяне на начални и поддържащи дози. Пациенти с телесно тегло > 18 до <35 kg, ≥ 35 до <80 kg и ≥ 80 до <160 kg получават дози от 40 mg, 80 mg и 160 mg и след една седмица дозите се титрират до, съответно, 80 mg, 160 mg и 320 mg. Половината от включените пациенти (50,0%, n = 75) са имали 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/1,73 m²). Средните стойности на понижение на систолното кръвно налягане са били 14,9 mmHg при всички пациенти (изходна 133,5 mmHg), 18,4 mmHg при пациенти с ХБЗ (изходно ниво 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg при пациенти без ХБЗ (изходно ниво 135,1 mmHg). Процентът на пациентите, постигнали цялостен контрол на КН (систолично и диастолично КН <95%) е малко по-висок в групата с ХБЗ (79,5%) в сравнение с групата, която не е с ХБЗ (72,2%).

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

Проведени са три клинични проучвания при 291 пациенти на възраст от 1 до 5 години. В проучванията не са включени деца под 1 година.

В първото проучване с 90 пациенти не демонстриран дозозависим клиничен ефект. Във второто проучване със 75 пациенти, по-високите дози на валсартан са свързани със значително понижение на артериалното налягане.



Третото проучване е 6-седмично рандомизирано двойно-сляпо проучване с оценка на дозовия отговор на валсартан при 126 деца на възраст от 1 до 5 години с хипертония, със или без ХБЗ, рандомизирани на 0,25 mg/kg или 4 mg/kg телесно тегло. При достигане на крайната цел, намалението на средното систолно кръвно налягане (MSBP)/ средно диастолно кръвно налягане (MDBP) при валсартан 4,0 mg/kg в сравнение с валсартан 0,25 mg/kg е 8,5/6,8 mmHg съответно 4,1/0,3 mmHg; ($p=0,0157/p<0,0001$). По подобен начин подгрупата на ХБЗ показва също намаление на MSBP/MDBP при валсартан 4,0 mg/kg в сравнение с валсартан 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg срещу 1,2/+1,3 mmHg).

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 педиатричната употреба.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2–4 часа с таблетки и 1–2 часа с разтвор. Средната абсолютна бионаличност е 23% и 39% с таблетки и разтвор, респективно. Системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на валсартан е около 1,7 пъти и 2,2 пъти по-голяма при разтвора, в сравнение с таблетките.

Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

Разпределение:

Обемът на разпределение на валсартан при състояние на насищане след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан е в голяма степен свързан със серумните протеини (94–97%), предимно със серумния албумин.

Биотрансформация:

Валсартан не се биотрансформира в голяма степен, тъй като само около 20% от дозата се открива като 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 ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно чрез билиарна екскреция с фекалиите (около 83% от дозата) и от бъбреците чрез урината (около 13% от дозата), главно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час и неговият бъбречен клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Специални групи пациенти

Хора в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо обемно разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. 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 общото разпределение на валсартан. Поради тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 10 ml/min). Липсват данни за безопасна употреба при пациентите с креатининов клирънс < 10 ml/min) и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и няма вероятност да бъде отстранен чрез диализа.

Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не претърпяват никакви биотрансформации. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче 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 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. (вижте информацията за Абсорбция в раздел 5.2).

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 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).

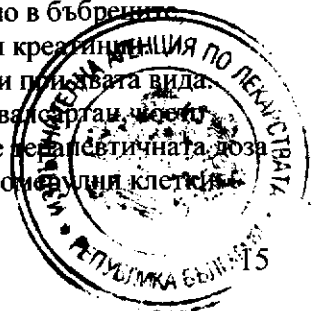
5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от 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) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

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

При мармозети в подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбречните където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин. Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и промяната в вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.



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 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирани 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 концепцията. Плъховете в ювенилното проучване на валсартан приемат 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 по-големи от 1 година предклиничните данни не показват никакви притеснения относно безопасността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Повидон
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 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 Данни за опаковката

Блистер (PVC/PE/PVDC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 филмирани таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания при изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100094

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11.02.2010

Дата на последно подновяване: 10.07.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21 Май 2021

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>

