

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валтензин 320 mg филмирани таблетки
Valsin 320 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 168,88 mg лактоза монохидрат, 1,01 mg лецитин и оцветител E110.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кафяви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, 19 mm x 8,2 mm, с делителна черта от едната страна и лого V от другата страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Препоръчителната начална доза валсартан е 80 mg един път дневно. Антихипертензивният ефект е ясно изразен след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. При някои пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде повишена до 160 mg и максимално до 320 mg.

Валтензин може също да се прилага 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

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозировката при възрастни пациенти с креатининов клирънс

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20130185</u>
Разрешение № <u>BG/MA/76-5328J</u>
Одобрение № <u>09.02.2021</u>



> 10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m² едновременната употреба на валсартан с алискирен е противопоказана (вж. точка 4.3).

Захарен диабет

При пациенти със захарен диабет едновременната употреба на валсартан с алискирен е противопоказана (вж. точка 4.3).

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 превишава 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 артериалното налягане. Моля, вижте максималните дози, проучени в хода на клиничните изпитвания в таблицата по-долу.

Дози по-високи от описаните не са били проучвани и поради тази причина не се препоръчват.

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

Деца под 6-годишна възраст

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

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

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа не е проучена, поради което при тези пациенти не се препоръчва прилагането на валсартан. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс > 30 ml/min. Бъбречната функция и стойностите на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

Подобно на възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и 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.

Начин на приложение

Перорално приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества



описани 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).
- Алергия към фъстъци или соя.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Не се препоръчва едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий съдържащи заместители на солта, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат стойностите на калий (хепарин и т.н.). 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 пациенти, подложени на хемодиализа, поради което валсартан трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е противопоказана едновременната употреба на ангиотензин рецепторни антагонисти (ARBs), включително валсартан или на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACEIs) с алискирен (вж. точки 4.4 и 4.5).

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 обем дефицит

При пациенти с тежък натриев и/или обем дефицит, като тези, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапия с валсартан, може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемният дефицит трябва да се коригират преди започване на лечението с валсартан, например чрез понижаване на дозата на диуретиците.

Стеноза на бъбречна артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречна артерия 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 лекарствени вещества, 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, при които наскоро е извършена 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 в случаите, когато продължителната терапия с АРБ се прецени като необходима, 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 ако е подходящо да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са докладвани случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, което води до обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика; някои от тези пациенти преди това са получавали ангиоедем от други лекарства, включително АСЕ инхибитори. При пациенти, които получават ангиоедем употребата на валсартан трябва незабавно да се преустанови и валсартан не трябва да се прилага повторно (вж точка 4.8).

Други заболявания със стимулиране на системата ренин-ангиотензин

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим 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 антагонист, не може да се изключи възможна връзка на употребата на валсартан с нарушаване на бъбречната функция.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

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 RAAS 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.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на ARBs, включително валсартан, с други средства, блокиращи RAAS, като ACEIs или алискирен (вж. точки 4.3 и 4.5).

Педиатрична популация

Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$ и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа не е проучена, поради което при такива пациенти не се препоръчва прилагането на валсартан. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс $> 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2). Бъбречната функция и стойностите 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, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с



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

Помощни вещества

Лактоза

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

Оцветител E110

Може да причини алергични реакции.

Лецитин

Лекарственият продукт не трябва да се приема от пациенти, които са алергични към фъстъци или соя.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана 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 ренин-ангиотензин-системата (RAS) с ARBs, ACEIs или алискирен:

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин - алдостероновата система (RAAS) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху RAAS (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 с ACE инхибитори. Поради липсата на опит от едновременна употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Препоръчва се внимателно проследяване 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.

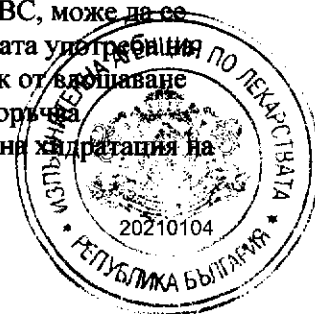
Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други субстанции, които биха могли да повишат стойностите на калий

Ако се прецени, че е необходимо едновременно с валсартан да се приложи лекарствен продукт, който оказва влияние върху стойностите на калий се препоръчва проследяване на стойностите на калий в серума.

Особено внимание се изисква при едновременна употреба

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

Когато ангиотензин II рецепторните блокери се прилагат едновременно с НСПВС, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II рецепторни блокери и НСПВС, може да доведе до повишен риск от повишаване 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.



Транспортери

Ин витро данните показват, че валсартан е субстрат на транспортерите за чернодробно захващане OATP1B1/OATP1B3 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тази находка не е известно. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите (напр. ритонавир) може да увеличи системната експозиция на валсартан. При започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства са необходими съответните подходящи грижи.

Други

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

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 стойностите на серумния калий. Бъбречната функция и стойностите на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIAs 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 AIIAs, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с AIIAs се преценява като много важна, 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 AIIAs трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

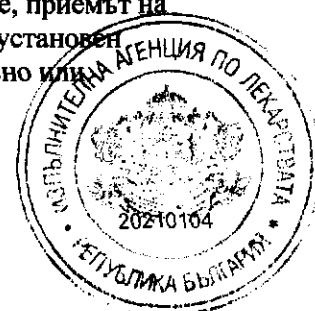
Известно е, че експозицията на терапия с AIIAs по време на втория и третия триместър на бременността, причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

В случай на експозиция на AIIAs след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали AIIAs, 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 валсартан 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/m² (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 понякога да настъпят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежеланите 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.

Нежеланите реакции, съобщени от клинични проучвания, постмаркетингов опит и лабораторни резултати са изброени по-долу по системо-органи класове.

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 ($< 1/10\ 000$), включително отделни съобщения. При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват 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	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	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	Ангиоедем, обрив, сърбеж, булозен дерматит
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 (всяко от които последвано от период на удължаване или от проучване) и едно открито проучване. Тези проучвания включват 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години със 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 значими различия във вида, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години и тези, съобщени преди това 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/1,73 m²). 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 години, като цяло не показва някакво клинично значимо неблагоприятно повлияване при лечение с валсартан в продължение на една година.

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

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

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 при пациенти със сърдечна недостатъчност, са изброени по-долу:

- Състояние след миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност (проучвания само при възрастни пациенти)



Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Хиперкалиемия
С неизвестна честота	Повишен серумен 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	
Нечести	Хипотония, ортостатична хипотония
С неизвестна честота	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Гадене, диария
Хепатобилварни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Ангиоедем
С неизвестна честота	Обрив, сърбеж, булозен дерматит
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	Повишение 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 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.: 02 8903417, 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 антагонисти, самостоятелни, АТС код: C09CA03

Механизъм на действие

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (AT II) рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT₁ рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT₂ рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на AT₁ рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT₁ рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT₁ рецептора, отколкото към AT₂ рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира ACE (известен също и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху ACE и не засилват действието на брадикинина или субстанция P е малко вероятно антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с ACE инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с ACE инхибитор (2,6 % срещу 7,9 % респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE 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 ACE инхибитор ($P < 0,05$).

Клинична ефикасност и безопасност

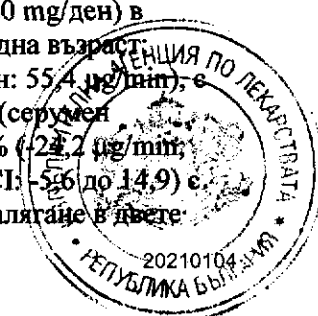
Хипертония

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 настъпва е в рамките на 2 часа, а максимален антихипертензивен ефект настъпва в рамките на 4 - 6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократно прилагане 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 дългосрочна терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

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

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Намаляване на микроалбуминурията с валсартан (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 (сериен 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) с валсартан и приблизително 3 % (-1,7 µg/min; 95 % CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение на артериалното налягане в двете



групи.

Проучването Намаляване на протеинурията с валсартан (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 на една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/веднъж дневно) 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.

Други: 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 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.

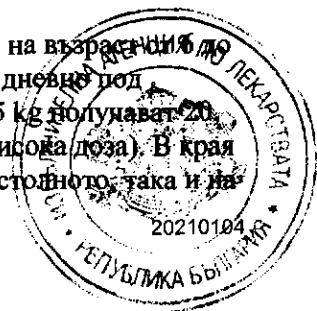
Педиатрична популация

Хипертония

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

Клиничен опит при деца на 6 и повече години

В клинично проучване, включващо 261 педиатрични пациенти с хипертония 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 повторно рандомизирани да продължат да приемат същите дози валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които продължават да приемат средна и висока доза валсартан систолното налягане е средно с 4 и 7 mmHg по-ниско отколкото при пациентите на лечение с плацебо. При пациентите, приемащи ниска доза валсартан, систолното налягане е подобно на това при пациентите на лечение с плацебо. Дозозависимият антихипертензивен ефект на валсартан е налице при всички демографски субгрупи.

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

В трето, открито клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, лекуваните пациенти (систолично BP $\geq 95^{\text{ти}}$ перцентил за възраст, пол и височина) приемат валсартан в продължение на 18 месеца, за да се оценят безопасността и поносимостта. От 150-те пациенти, участващи в това проучване, 41 пациенти приемат също съпътстващи антихипертензивни лекарства. Дозата на пациентите се определя въз 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/1,73 m²) или стадий 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). При всички пациенти средното намаляване на систолното кръвно налягане е 14,9 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 BP (систолично и диастолично BP $<95^{\text{ти}}$ перцентил), е малко по-висок в групата на ХБЗ (79,5%) в сравнение с групата, която е без ХБЗ (72,2%).

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

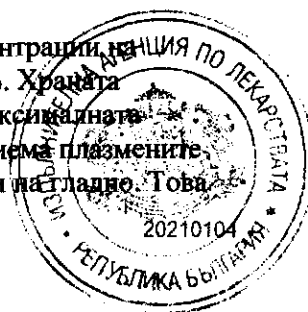
Проведени са две клинични проучвания при пациенти на възраст от 1 до 6 години, съответно с 90 и 75 пациенти. В проучванията не са включени деца под 1 година. В първото проучване, ефикасността на валсартан е доказана спрямо плацебо, но не е демонстриран дозозависим клиничен отговор. Във второто проучване,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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение само на валсартан, максимални плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2 - 4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23 %. Храната намалява експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40 %, а максималната плазмена концентрация (C_{max}) с около 50 %, въпреки че около 8 часа след прием 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 свързан в голяма степен с плазмените 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/h и неговият бъбречен клирънс е 0,62 l/h (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-висока системна експозиция на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост.

Нарушена бъбречна функция

Както се очаква за съединение, чийто бъбречен клирънс съставлява само 30 % от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция 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 чрез жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не претърпява никаква значима биотрансформация. 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.

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 неклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (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, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при животните от мъжки пол). 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 мармозетки в подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин. Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни 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 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 при хора. 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

Кроскармелоза натрий

Повидон К29-К32

Талк

Магнезиев стеарат

Колоиден, безводен силициев диоксид



Филмово покритие на таблетката

Опадрай П кафяв: 85G20236

Поли(винилов алкохол)

Талк

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Лецитин

Сънсет жълто FCF (E110)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години за блистери от PVC/PE/PVDC-Al фолио.

4 години за полиетиленова опаковка за таблетки.

6.4 Специални условия на съхранение

За таблетките в блистер от PVC/PE/PVDC-Al фолио: Да се съхранява под 30°C.

За таблетките в полиетиленова опаковка няма специални изисквания.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al фолио

Опаковки: 7, 14, 28, 30 и 56 филмирани таблетки.

Полиетиленова опаковка

Опаковка: 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София

България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20130185

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20.05.2013 г.

Дата на последно подновяване: 21.06.2018 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.01.2021

