

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валдипин 160 mg филмирани таблетки
Valdipin 160 mg film-coated tablets

Валдипин 320 mg филмирани таблетки
Valdipin 320 mg film-coated tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20260066/62
Разрешение №	71303-4 06-03-2026
ЗГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валдипин 160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*).

Валдипин 320 mg филмирани таблетки

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Валдипин 160 mg филмирани таблетки

Светлокафяви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнати релефни означения "L" и "14" от двете страни на делителната черта, намираща се от едната страна на таблетката и гладки от другата страна (приблизителен размер 16,5 x 7,7 mm). Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Валдипин 320 mg филмирани таблетки

Виолетови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "L15" от едната страна на таблетката и гладки от другата страна (приблизителен размер 20,5 x 9,4 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Валдипин 160 mg филмирани таблетки

Хипертония

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

Пресен миокарден инфаркт

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



Сърдечна недостатъчност

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

Валдипин 320 mg филмирани таблетки

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

Антихипертензивният ефект е ясно изразен след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно с по-ниска доза валсартан, може да се прилага 160 mg, максимална доза 320 mg.

Валдипин 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 кръвното налягане при тези пациенти.

Пресен миокарден инфаркт

При клинично стабилни пациенти лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. Схемата на лечение с валсартан е: начална доза от 20 mg два пъти дневно, след което дозата се повишава до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в следващите няколко седмици. Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Препоръчва се пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушение на бъбречната функция следва да се обсъди намаляване на дозата.

Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на след инфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1).

Оценката на пациенти след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Сърдечна недостатъчност

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

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

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



Допълнителна информация за специални групи пациенти

Хора в старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозировката при възрастни пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Валсартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, без холестаза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

Педиатрична популация

Хипертония при деца

При деца и юноши, които не могат да поглъщат таблетките, се препоръчва употребата на валсартан перорален разтвор. Системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на валсартан са около 1,7 пъти и 2,2 пъти по-високи при пероралния разтвор спрямо таблетките.

Деца и юноши на възраст от 6 до под 18 години

Началната доза за валсартан таблетки 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 и поносимостта. 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 за таблетки, проучена в клиничните изпитвания
$\geq 18 \text{ kg}$ до $< 35 \text{ kg}$	80 mg
$\geq 35 \text{ kg}$ до $< 80 \text{ kg}$	160 mg
$\geq 80 \text{ kg}$ до $\leq 160 \text{ kg}$	320 mg

За деца, които вече са започнали да приемат валсартан преди шестгодишна възраст, моля, вижте дозировката за деца от 1 до под 6 години.

Деца под 6-годишна възраст

За деца на възраст от 1 до 5 години и за тези, които имат затруднения при преглъщане на таблетките, се препоръчва валсартан перорален разтвор. Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Безопасността и ефикасността на валсартан при деца на възраст под 1 година не са установени.

Преминаване от валсартан перорален разтвор към валсартан таблетки

Ако преминаването от валсартан перорален разтвор към таблетки валсартан се счита за клинично важно, първоначално трябва да се даде същата доза в милиграми. Впоследствие трябва да се провежда често проследяване на кръвното налягане, като се взема под внимание – прилагането на потенциално недостатъчна доза (субдозирание) и дозата трябва допълнително да се титрира в зависимост от повлияването на кръвното налягане и поносимостта.

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

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$ и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при



педиатрични пациенти с креатининов клирънс $> 30 \text{ ml/min}$. 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, Валдипин 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.

Сърдечна недостатъчност и пресен миокарден инфаркт при деца

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Валдипин с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (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 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 Валдипин 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 терапия с Валдипин може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с Валдипин, например чрез намаляване на дозата на диуретика.

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек безопасната употреба на Валдипин 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.

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 Валдипин при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с Валдипин, 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 (АПРБ) по време на бременност. Освен ако продължителната терапията с АПРБ 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 АПРБ трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пресен миокарден инфаркт

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

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

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

Сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) може да се увеличи, когато Валдипин се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции, поради което не се препоръчва. Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и валсартан също не се препоръчва. Използването на тези комбинации трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.



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

Употребата на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до известно спадане на кръвното налягане, но прекъсване на терапията поради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не е необходимо, при условие че се спазват инструкциите за дозиране (вж. точка 4.2).

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с АСЕ инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия, и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II рецепторен блокер, не може да се изключи възможна връзка на употребата на Валдипин с увреждане на бъбречната функция.

Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са докладвани случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика. Някои от тези пациенти са изживявали преди това ангиоедем от други лекарства, включително АСЕ инхибитори. При възникване на ангиоедем приемът на Валдипин трябва да се преустанови незабавно и да не се прилага повторно (вж. точка 4.8).

Двойна блокада 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.

Педиатрична популация

Нарушена бъбречна функция

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

Нарушена чернодробна функция

Подобно на възрастните пациенти, Валдипин 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 умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) с АПРБ, АСЕ инхибитори или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, 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, ангиотензин II рецепторни блокери, включително с валсартан. 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 нивата на калий

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

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 рецепторните блокери 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.

Транспортери

In vitro данни 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. рифампицин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Необходимо е да се предприемат подходящи грижи при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства.

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 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 АСЕ 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 АПРБ 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 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 бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

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

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

Кърмене

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене приемът на Валдипин 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 да настъпят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, следва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ 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	Световъртеж
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Коремна болка
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиедем, 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

Антихипертензивния ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всяко последвано от период на продължение или проучване) и едно открито проучване. Проучванията включват 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години, със и 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 под 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 никакво клинично значимо неблагоприятно повлияване при лечение с валсартан в продължение на една година.

Проведен е сборен анализ на данните от 560 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст 6-17 години), приемащи или валсартан като монотерапия [n=483] или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n=77]. От 560-те пациенти 85 (15,2%) имат ХБЗ (GFR <90 ml/min/1,73 m², изходно). Общо 45 (8,0%) пациенти са преустановили участие в проучването поради нежелани събития. Общо 111 (19,8%) са имали нежелана лекарствена реакция (НЛР), като най-честите са главоболие (5,4%), замаяност (2,3%) и хиперкалиемия (2,3%). При пациентите с ХБЗ, най-честите НЛР са хиперкалиемия (12,9%), главоболие (7,1%), повишаване на креатинина в кръвта (5,9%) и хипотония (4,7%). При пациенти без ХБЗ, най-честите НЛР са главоболие (5,1%) и замаяност (2,7%). НЛР са наблюдавани по-често при пациенти, приемащи валсартан в комбинация с други антихипертензивни лекарства, отколкото при тези, приемащи 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 трансаминази. Случаите са наблюдавани в популация със значими съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с употребата на валсартан не е установена. В двете последващи проучвания, в които са рандомизирани 202 деца на възраст от 1 до под 6 години, не са наблюдавани значими повишения на чернодробните трансаминази, 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 GFR < 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 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
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Ангиедем
С неизвестна честота	Булозен дерматит, обрив, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Миалгия
Нарушения на бъбреците и локочните 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.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с Валдипин 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 да предприеме заместване с обемозаместващи разтвори. Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен с хемодализа.



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 сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като киназа 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 Валдипин 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 в рамките на 2 часа, а най-ниски стойности на артериалното налягане се достигат 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 58 µg/min) с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин < 120 µmol/l). След 24 седмици, UAE е намалено ($p<0,001$) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) 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 (Diovan) (Diovan Reduction of Proteinuria) (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mm Hg) 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/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.

Пресен миокарден инфаркт

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

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

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

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

Сърдечна недостатъчност

Val-NeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично проучване на валсартан, сравнен с плацебо върху заболяемостта и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност с NYHA клас II (62%), III (36%) и IV (2%), получаващи обичайна терапия, левокамерна ФИ < 40% и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVDD) > 2,9 cm/m². Основната терапия включва АСЕ инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (69%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза на валсартан във Val-NeFT е 254 mg. Проучването има две първични



крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта), съставна смъртност и заболяемост от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие) дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилаторни средства за четири или повече часа без хоспитализация.

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

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

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

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

Други: двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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 блокатор.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор 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 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 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.

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 открито клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, подходящите пациенти (сistolно АН ≥ 95 -ия перцентил според възрастта, пола и височината) приемат валсартан в продължение на 18 месеца, за да се оцени безопасността и поносимостта. От 150-те пациенти, участващи в проучването, 41 пациенти получават и друга антихипертензивна терапия. Началните и поддържащите дози са определени въз основа на телесното тегло на пациентите. Пациентите, тежащи ≥ 18 до < 35 kg, ≥ 35 до < 80 kg и ≥ 80 до < 160 kg получават 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) имат ХБЗ, като 29,3% (44) от пациентите имат ХБЗ Стадий 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) или Стадий 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Средното понижение в систолното артериално налягане е 14,9 mm Hg при всички пациенти (изходно 133,5 mm Hg), 18,4 mm Hg при пациентите с ХБЗ (изходно 131,9 mm Hg) и 11,5 mm Hg при пациентите без ХБЗ (изходно 135,1 mm Hg). Процентът на пациентите, постигнали цялостен контрол върху АН (сistolно диastолно АН < 95-ия перцентил) е леко по-висок в групата с ХБЗ (79,5%) в сравнение с групата без ХБЗ (72,2%).



Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

Проведени са три клинични проучвания при 291 пациенти на възраст от 1 до 6 години. В проучванията не са включени деца под 1 година.

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

Третото проучване е 6-седмично рандомизирано двойно-сляпо проучване за 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 4,0 mg/kg телесно тегло. При достигане на крайната цел намалението на средното систолно кръвно налягане (MSBP)/средното диастолно кръвно налягане (MDBP) при валсартан 4,0 mg/kg в сравнение с валсартан 0,25 mg/kg е 8,5/6,8 mm Hg, съответно 4,1/0,3 mm Hg; ($P = 0,0157/p < 0,0001$). 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 mm Hg срещу 1,2/+1,3 mm Hg).

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 при таблетките и 1-2 часа при пероралния разтвор. Средната абсолютна бионаличност е 23% и 39% съответно при таблетките и пероралния разтвор. 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 равновесно състояние 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.

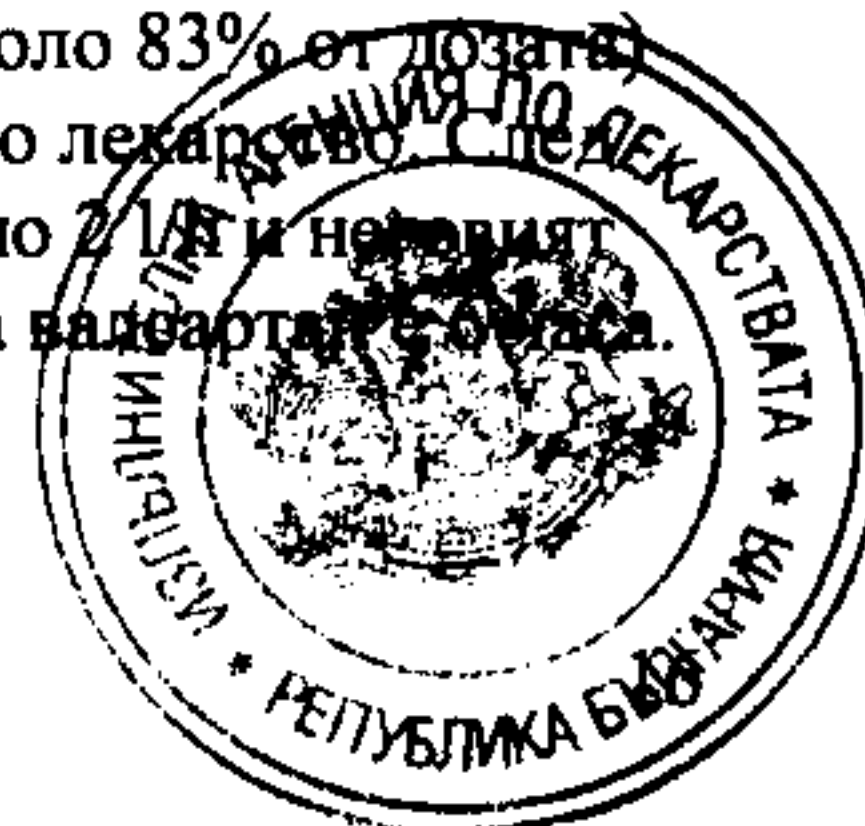
Биотрансформация

Валсартан не се биотрансформира в голяма степен, тъй като само около 20% от дозата се открива като метаболити. В плазмата е установен хидрокси-метаболит 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 приблизително 2 l/h и нефрният бъбречен клирънс е $0,62 \text{ l/h}$ (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е около 9 часа.

При пациенти със сърдечна недостатъчност



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

Специални групи пациенти

Хора в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с млади 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 чрез жлъчката, главно в непроменена форма. 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 е подобен на този при възрастни пациенти, приемащи същите дози (вижте информация 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

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

При плъхове, токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) прилагани по време на последния триместър 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 потомството (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/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 $\text{mg}/\text{ден}$ и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични 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 мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 $\text{mg}/\text{ден}$ и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки след приложение на 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза 4 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирен 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 проучването на валсартан при млади животни, 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

Валдипин 160 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза (6 ср)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 8000

Талк

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)



Валдипин 320 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза (5 ср)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 8000

Талк

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Валдипин филмирани таблетки са опаковани в PVC/PE/PVDC/Alu блистери, поставени в картонена опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки от 160 mg или от 320 mg, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16,

1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №:

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



Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

