

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SARTOVAL 160 mg твърди желатинови капсули
SARTOVAL 160 mg hard gelatin capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди

Твърди желатинови капсули със сиво непрозрачно тяло и капаче с телесен цвят, пълни с почти бял до жълтеникав прах с малки агломерати и означение V160 върху тялото и капачето.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

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

Пресен инфаркт на миокарда

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

Сърдечна недостатъчност

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

За дози, които не са удобни/практични с тази концентрация на активното вещество на капсулите се предлага лекарствен продукт с друга лекарствена форма и количество на активното вещество.

Дозировка

Хипертония

Препоръчителната начална доза на валсартан е 80 mg веднъж дневно. Антихипертензивният ефект се установява трайно в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се установява в рамките на 4 седмици. При някои пациенти с неадекватно контролирано артериално налягане, дозата може да бъде повишена до 160 mg и максимум до 320 mg.

Освен това, валсартан може да се прилага с други антихипертензивни продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавянето на диуретици като хидрохлоротиазид ще доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане при такива пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20100408
Разрешение №	33606, 06-06-2018
Одобрение №	/



Пресен инфаркт на миокарда

При клинично стабилни пациенти терапията може да започне най-рано 12 часа след инфаркта. След начална доза от 20 mg два пъти дневно, дозата на валсартан трябва да се титрира до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в продължение на следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява от 40 mg таблетки, които може да се делят.

Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Като цяло се препоръчва пациентите да достигнат до дозови нива от 80 mg два пъти дневно за две седмици след началото на терапията, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за 3 месеца, като се има предвид индивидуалната поносимост на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушения на бъбречната функция, трябва да се обсъди намаляване на дозата.

Валсартан може да се използва при пациенти лекувани с други средства след инфаркт на миокарда, 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 състоянието на пациенти след инфаркт на миокарда винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Сърдечна недостатъчност

Препоръчителната начална доза е 40 mg валсартан два пъти дневно. Постепенното повишаване на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно, трябва да се извършва на интервали от поне две седмици до най-високата доза, която се понася от пациента. Трябва да се има предвид намаляване на дозата на диуретиците, които се прилагат като съпътстваща терапия. Максималната дневна доза прилагана по време на клинични изпитвания е 320 mg разделена на две равни дози.

Валсартан може да се прилага с други методи за лечение на сърдечна недостатъчност. Все пак, тройната комбинация от АСЕ инхибитор, валсартан и бета-блокери или калий-съхраняващ диуретик не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата при хора в старческа възраст.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не се налага адаптиране на дозата за възрастни пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.4 и 5.2). Едновременната употреба на валсартан и алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.3, 4.5 и 5.1).

Захарен диабет

Едновременната употреба на валсартан и алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет (вж. точки 4.3, 4.5 и 5.1).

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция, билиарна цироза и холестеза, приложението на валсартан е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция без холестеза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

Педиатрична популация



Педиатрична хипертония

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години

За деца с телесно тегло под 35 kg, началната доза е 40 mg веднъж дневно, а при тези с тегло над 35 kg дозата е 80 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се адаптира като се има предвид степента на повлияване на кръвното налягане. За максималните проучвани дози, вижте таблицата по-долу. Дози по-високи от описаните не са били проучвани, поради което употребата им не се препоръчва.

Телесно тегло	Максимална доза изследвана в клинични проучвания
≥18 kg до <35 kg	80 mg
≥35 kg до <80 kg	160 mg
≥80 kg до ≤160 kg	320 mg

Деца под 6-годишна възраст

Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Все пак безопасността и ефикасността на валсартан не са били проучвани при деца от 1 до 6-годишна възраст.

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 такива на хемодиализа не е била проучвана, поради което приложението на валсартан при такива пациенти не се препоръчва. При педиатрични пациенти с креатининов клирънс > 30 ml/min не се налага адаптиране на дозата. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

Както при възрастните, 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). Данните за приложението на валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени. Дозата на валсартан при тези пациенти не трябва да превишава 80 mg.

Педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност и пресен инфаркт на миокарда

Валсартан не се препоръчва за лечение на сърдечна недостатъчност или пресен инфаркт на миокарда при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Тежко нарушение на чернодробната функция, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на валсартан с алискирен-съдържащи препарати е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане с креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73m² (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 продукти, които повишават нивата на калий (хепарин и др.) не се препоръчва. Когато е необходимо трябва да се предприеме мониториране на серумния калий.

Увредена бъбречна функция

До момента няма опит с безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс $<10 \text{ ml/min}$ и такива на хемодиализа, поради което валсартан трябва да се използва предпазливо при тези пациенти. За възрастни пациенти с креатининов клирънс $>10 \text{ ml/min}$, не се налага адаптиране на дозата (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременната употреба на ARBs – включително валсартан – или на ACEIs с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (вж. точки 4.3, 4.5 и 5.1).

Чернодробно увреждане

Валсартан трябва да се използва предпазливо при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с дехидратация и/или хипонатриемия

При пациенти с тежка дехидратация и/или хипонатриемия като такива, получаващи високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапията с валсартан може да се появи симптоматична хипотония. Преди започване на лечение с валсартан е необходима корекция на водно-електролитния баланс, например чрез намаляване дозата на диуретика.

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствения бъбрек, безопасността на валсартан не е била установена.

Краткосрочното приложение на валсартан на дванадесет пациенти с реновазална хипертония, вторично възникнала след унилатерална стеноза на бъбречната артерия, не е довело до каквито и да е значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или кръвната урея (BUN). Въпреки това, други продукти, които имат влияние върху ренин-ангиотензиновата система може да повишат кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с унилатерална стеноза на бъбречната артерия. Затова ако такива пациенти получават терапия с валсартан се препоръчва мониториране на бъбречната функция.

Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение безопасната употреба на валсартан при пациенти претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия



Както при всички останали вазодилататори, при пациенти страдащи от стеноза на аортна или митрална клапа или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (ХОКМ), е необходимо специално внимание.

Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не трябва да започва по време на бременност. Освен ако терапията с АПРА не се счита за изключително необходима, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пресен инфаркт на миокарда

Комбинацията от каптоприл и валсартан не е показала допълнителни клинични ефекти, но рискът от нежелани реакции е бил повишен в сравнение с лечение със съответните продукти (вж. точки 4.2 и 5.1). Поради това комбинацията на валсартан и АСЕ инхибитори не се препоръчва.

Когато се започва лечение при пациенти след миокарден инфаркт е необходима предпазливост. Оценката на състоянието на пациенти след инфаркт на миокарда трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти след инфаркт на миокарда често води до известно понижаване на артериалното налягане, но обикновено, ако се спазват указанията за дозиране, не се налага спиране на терапията поради продължителна симптоматична хипотония (вж. точка 4.2).

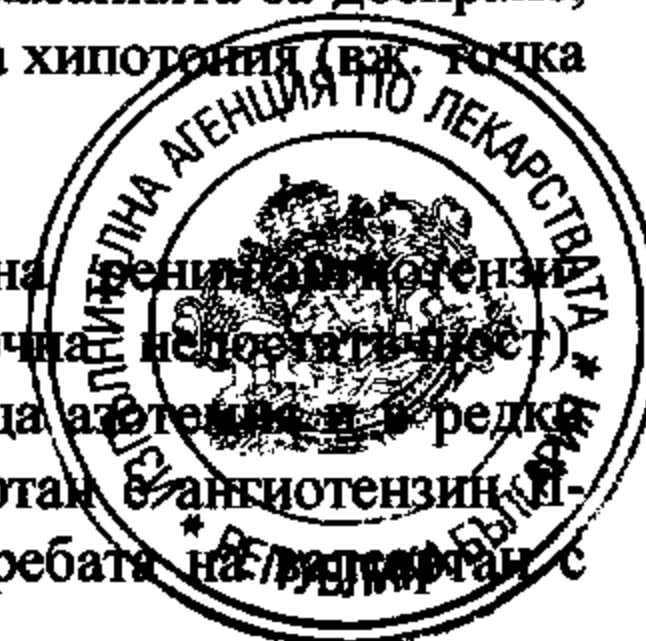
Сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато валсартан се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не е показала каквато и да е клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация очевидно повишава риска от нежелани реакции и затова не се препоръчва. Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и валсартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

При започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност е необходима предпазливост. Оценката на състоянието на пациенти със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

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

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



увреждане на бъбречната функция. ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери, не трябва да се прилагат едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Анамнеза за ангиоедем

За ангиоедем, включително оток на ларинкса и глътката, причиняващ запушване на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика се съобщава при пациенти лекувани с валсартан; някои от тези пациенти преди това са имали ангиоедем с други лекарства, включително ACE инхибитори. САРТОВАЛ трябва да се спре незабавно при пациенти, които развиват ангиоедем и не трябва да се прилага отново.

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

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

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Педиатрична популация

Увредена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min и такива на хемодиализа не е била проучвана, поради което приложението на валсартан при такива пациенти не се препоръчва. При педиатрични пациенти с креатининов клирънс > 30 ml/min, не се налага адаптиране на дозата (вж. точки 4.2 и 5.2). Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат внимателно мониторирани. Това е валидно особено когато валсартан се прилага при наличието на други придружаващи състояния (повишена температура, дехидратация), за които е вероятно да увредят бъбречната функция. Едновременната употреба на ARBs – включително валсартан – или на ACEIs с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Увредена чернодробна функция

Както при възрастните, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2). Клиничният опит от приложението на валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е недостатъчен. Дозата на валсартан при тези пациенти не трябва да превишава 80 mg.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) с ARBs, ACEIs или алискирен



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

Едновременна употреба не се препоръчва

Литий

При едновременно прилагане на АСЕ инхибитори е било докладвано за обратимо повишаване на серумната концентрация на литий и токсичност. Поради липсата на опит с едновременна употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията се счита за доказано необходима, препоръчително е внимателно контролиране на серумните нива на литий.

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

Ако се счита, че комбинацията с лекарствен продукт, който променя нивата на калий е необходима, препоръчва се мониториране нивото на калий в плазмата.

Едновременна употреба, изискваща предпазливост

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

При едновременно прилагане на ангиотензин II антагонист с НСПВС, може да се появи отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. По тази причина в началото на терапията се препоръчва да се провежда мониториране на бъбречната функция, както и адекватна хидратация на пациента.

Други

В изпитванията за лекарствени взаимодействия с валсартан не са били намерени клинично значими взаимодействия между валсартан и което и да е от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Педиатрична популация

При деца и юноши с хипертония, при които често се наблюдава придружаваща бъбречна аномалия е препоръчително повишено внимание при едновременна употреба на валсартан с други вещества, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което би могло да повиши серумния калий. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат внимателно мониториранни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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



Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър от 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 АПРА, подобен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен когато терапията с АПРА се преценява като съществена, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно преустановено и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

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

В случай на експозиция на АПРА след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване за проверка на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АПРА 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 този продукт не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени бебета.

Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната функция при мъжки и женски плъхове при перорално приложени дози от до 200 mg/kg/дневно. Тази доза е 6-кратно по-висока от максималната препоръчителна доза за хора, определена на mg/m² (изчисленията предполагат перорална доза от 320 mg/дневно при пациент с тегло 60 kg).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Основани на клинични изпитвания, постмаркетингов опит и лабораторни резултати, НЛР са изброени по-долу съобразно системо-органните класове.

Нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи според следващата конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)



Много редки (<1/10 000)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

Хипертония

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота Реакция на свръхчувствителност, включително серумна болест

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота Повишаване на серумния калий, хипонатриемия

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести Вертиго

Съдови нарушения

С неизвестна честота Васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Нечести Коремна болка

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота Повишаване на стойностите на показателите на чернодробната функция, включително серумен билирубин

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

С неизвестна честота Ангиоедем, обрив, пруритус

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота Миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота Бъбречна недостатъчност и увреждания, повишение на серумния креатинин

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести Умора

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е бил оценяван в две рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години. С



изключение на изолирани случаи на стомашно-чревни нарушения (като болка в корема, гадене, повръщане) и световъртеж, не са били установени други значими различия от гледна точка на типа, честотата и тежестта на нежеланите реакции в профилите на безопасност при педиатрични пациенти на възраст между 6 и 18 години и този установен за възрастни пациенти.

Оценката на неврокогнитивните функции и развитието в педиатричната популация на възраст от 6 до 18 години не е разкрила общо клинично значимо въздействие след лечение с валсартан в продължение на до една година.

В едно двойно сляпо рандомизирано проучване при 90 деца на възраст от 1 до 6 години, което е било последвано от едногодишно отворено продължение са били наблюдавани два случая на смърт и изолирани случаи на подчертано повишаване на стойностите на чернодробните трансaminaзи. Тези случаи са били наблюдавани в популация със съществени придружаващи заболявания. Причинно-следствената връзка с приложението на валсартан не е била установена. Във второ проучване, при което са били рандомизирани 75 деца на възраст от 1 до 6 години, не е имало случаи на изразено повишаване на стойностите на чернодробните трансaminaзи или смърт по време на лечението с валсартан.

При деца и юноши на възраст от 6 до 18 години с придружаващо хронично бъбречно заболяване, по-често е била наблюдавана хиперкалиемия.

Профилът на безопасност наблюдаван по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност, се различава от общия профил на безопасност наблюдаван при пациентите с хипертония. Това може да се дължи на основното заболяване на пациентите. Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при пациенти след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност са описани по-долу:

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота Тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота Реакции на свръхчувствителност, включително серумна болест

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести Хиперкалиемия

С неизвестна честота Повишаване на серумния калий, хипонатриемия

Нарушения на нервната система

Чести Замаяност, постурален световъртеж

Нечести Синкоп, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести Вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Чести Хипотония, ортостатична хипотония

С неизвестна честота Васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести Кашлица



Стомашно-чревни нарушения

Нечести Гадене, диария

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота Повишаване на стойностите на чернодробните показатели

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Нечести Ангиоедем

С неизвестна честота Обрив, пруритус

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота Миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести Бъбречна недостатъчност и увреждане на бъбреците

Нечести Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на стойностите на серумния креатинин

С неизвестна честота Повишаване на стойностите на кръвната урея

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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да доведе до подчертана хипотония, която води до потискане на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на поглъщане и вида и тежестта на симптомите; от първостепенна важност е стабилизирането на циркулацията.

При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб и да се предприеме корекция на циркулиращия обем кръв.

Валсартан не се отстранява посредством хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II, чисти, АТС код: S01AC06

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (Анг II) рецепторен антагонист. Той проявява своето действие селективно по отношение на AT₁ рецепторен субтип.



който е отговорен за ефектите на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на Анг II след блокада на AT₁ рецептора с валсартан, може да стимулират неблокирания рецептор AT₂, който проявява ефекти противоположни на тези на AT₁ рецептора. Валсартан не показва никаква парциална антагонистична активност спрямо AT₁ рецептора и има много по-висок афинитет (около 20 000 пъти) към AT₁ рецептора отколкото спрямо AT₂. Известно е, че валсартан свързва или блокира и други хормонни рецептори или йонни канали, за които се знае, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира ACE (известен още като кининаза II), който конвертира Анг I в Анг II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху ACE и не потенцират брадикинина или субстанция P, антагонистите на ангиотензин II вероятно не се свързват с появата на кашлица. В клинични изпитвания, при които валсартан е бил сравняван с ACE инхибитор, честотата на сухата кашлица е била значително (P<0,05) по-ниска при пациентите лекувани с валсартан в сравнение с тези получавали ACE инхибитор (2,6% спрямо 7,9%). В едно клинично изпитване на пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор, 19,5% от тези приемащи валсартан и 19,0% от тези приемащи тиазиден диуретик са получили кашлица, в сравнение със 68,5% от тези лекувани с ACE инхибитор (P<0,05).

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 мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

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

Хипертония

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане, без това да повлиява пулсовата честота.

При повечето пациенти след приложението на еднократна перорална доза, началото на антихипертензивната активност се наблюдава в рамките на 2 часа, а пиковото понижаване на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект персистира за повече от 24 часа след приложението. При многократно приложение антихипертензивният ефект е траен в рамките на 2 седмици, а максималните ефекти се



постигат до 4 седмици и персистират в хода на дългосрочната терапия. Комбиниран с хидрохлоротиазид води до значително допълнително понижаване на артериалното налягане.

Внезапното спиране на валсартан не е било свързано с поява на *rebound* хипертония или други нежелани клинични ефекти.

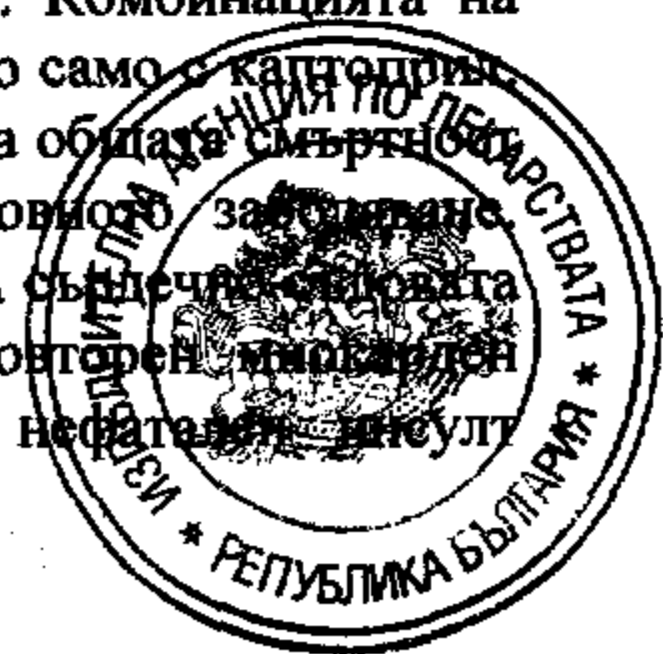
При пациенти с хипертония, диабет тип 2 и микроалбуминурия е установено, че валсартан намалява отделянето на белтък в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) е оценило степента на намаление на уринната екскреция на албумин (УЕА) с валсартан (80-160 mg/дневно) спрямо амлодипин (5-10 mg/od) при 332 пациенти с диабет тип 2, (средна възраст: 58 години, 265 от тях са били мъже) с микроалбуминурия (валсартан 58 micrograms/min; амлодипин 55,4 µg/min), нормално или високо артериално налягане и съхранена бъбречна функция (серумен креатинин <120 µmol/l). На 24-та седмица УЕА е била намалена (p<0,001) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване на артериалното налягане за двете групи.

Проучването за намаляване на протеинурията с Диован (Diovan Reduction of Proteinuria – DROP) допълнително е изследвало ефикасността на валсартан по отношение понижаването на УЕА при 391 пациенти с хипертония (АН 150/88 mmHg), диабет тип 2, албуминурия (средно = 102 µg/min; 20-700 µg/min) и съхранена бъбречна функция (средна стойност на серумния креатинин = 80 µmol/l). Пациентите са били рандомизирани да получават една от три възможни дози валсартан (160, 320 и 640 mg веднъж дневно) и са били лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е била да определи оптималната доза на валсартан за намаляване на УЕА при хипертонични пациенти с диабет тип 2. На 30-тата седмица УЕА при пациентите с валсартан 160 mg е била намалена значително с 36% от изходните стойности (95% CI: 22 до 47%), и с 44% за валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключението, че 160-320 mg валсартан водят до клинично значима редуция на УЕА при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Пресен инфаркт на миокарда

Проучването VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) е било рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно сляпо клинично проучване, проведено при 14 703 пациенти с остър инфаркт на миокарда и признаци, симптоми или рентгенови доказателства за застойна (конгестивна) сърдечна недостатъчност и/или доказателства за систолна дисфункция на лява камера (проявена с фракция на изтласкване ≤40% според радионуклидната вентрикулография или ≤35% според ехокардиографията или вентрикуларната контрастна ангиография). Пациентите са били рандомизирани в рамките на 12-тия час до 10 дни след появата на симптоми на миокарден инфаркт да получават валсартан, каптоприл или комбинация от двата продукта. Средната продължителност на лечението е била 2 години. Първична крайна точка е било времето до настъпване на смърт по всякакви причини.

Валсартан е бил също толкова ефективен колкото каптоприл по отношение на понижаване на общата смъртност след инфаркт на миокарда. Общата смъртност е била подобна в групите с валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не е добавила допълнителна полза спрямо лечението само с каптоприл. Не е била намерена разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност в зависимост от възрастта, пола, расата, изходните терапии или основното заболяване. Валсартан е бил ефективен и в удължаване на времето до и намаляване на сърдечната смъртност, хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, кардиопулмонална ресусцитация поради сърдечен арест и нефатален инсулт (вторична съставна крайна точка).



Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничното протичане при пациентите, лекувани след прекаран инфаркт на миокарда. По отношение на бъбречната функция е било 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. Оценката на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите след инфаркт на миокарда.

Не са били намерени различия между общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост когато са прилагани бета-блокери в комбинация с валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от лечението, смъртността е била 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 изпитване.

Сърдечна недостатъчност

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

Общата смъртност е била сходна в групите (p=NS) с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Първичната полза е била 27,5% (95% CI: 17 до 37%) намаляване на риска за времето до първа хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати в полза на плацебо (съставна смъртност и заболеваемост са били 21,9% с плацебо спрямо 25,4% в групата с валсартан) са били наблюдавани при пациенти, приемащи тройна комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокери и валсартан.

В подгрупата от пациенти, не получаващи АСЕ инхибитор (n=366), ползата по отношение на заболеваемостта е била най-голяма. В тази подгрупа, общата смъртност е била значително намалена с валсартан в сравнение с плацебо с 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо), а съставната смъртност и рискът от заболяване са били значително понижени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо).

При пациенти, получаващи АСЕ инхибитор без бета-блокери, общата смъртност е била подобна (p=NS) в групите с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и риска от заболеваемост са били значително редуцирани с 18,3% (95% CI: 8% до 28%) за валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

В общата Val-HeFT популация, пациентите получавали валсартан са показали значително подобрене в класовете по NYHA и признаците и симптомите на сърдечната недостатъчност включително диспнея, отпадналост, оток и хрипове в сравнение с плацебо. Пациентите лекувани с валсартан в крайната точка са имали по-добро качество на живот, определено от промяната на показателите съгласно *Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life* в сравнение с изходните стойности спрямо плацебо. Фракцията на изтласкване на пациентите лекувани с валсартан е била значително повишена, а LVIDD значително намалена в сравнение с плацебо.



Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е бил оценен в четири рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и 165 педиатрични пациенти от 1 до 6-годишна възраст. Най-честите придружаващи медицински състояния, които вероятно са имали роля за развитието на хипертония при децата в тези проучвания са били нарушения на бъбреците и пикочните пътища и силно напълняване.

Клиничен опит при деца на или над 6-годишна възраст

В едно клинично проучване, включващо 261 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 16 години, пациентите с телесно тегло под 35 kg са получавали 10, 40 или 80 mg таблетки валсартан дневно (ниска, средна и висока доза), а пациентите с телесно тегло ≥ 35 kg са получавали таблетки валсартан в дневна доза от 20, 80 и 160 mg (ниска, средна и висока доза). След две седмици валсартан е довел до дозозависимо понижаване на систолното и диастолното артериално налягане. Като цяло трите дозови нива на валсартан (ниска, средна и висока) значително са понижали систолното артериално налягане с 8, 10, и съответно 12 mm Hg от изходните стойности. Пациентите са били повторно рандомизирани да продължат да получават същата доза валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които са продължили лечението си със средната или висока доза валсартан, най-ниското систолно артериално налягане е било с -4 и -7 mm Hg по-ниско отколкото при пациентите, които са получавали плацебо. При пациентите получавали ниската доза валсартан, най-ниското систолно артериално налягане е било сходно с това при пациентите, които са били на лечение с плацебо. Като цяло дозозависимият антихипертензивен ефект на валсартан е бил траен във всички демографски групи.

В друго клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 18 години, подходящите пациенти са били рандомизирани на получават таблетки валсартан или еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с телесно тегло ≥ 18 kg и < 35 kg са получавали валсартан 80 mg или еналаприл 10 mg; тези с телесно тегло между ≥ 35 kg и < 80 kg са получавали валсартан 160 mg или еналаприл 20 mg; на тези с телесно тегло ≥ 80 kg е бил даван валсартан в доза от 320 mg или еналаприл 40 mg. Понижението на систолното артериално налягане е било сравнимо при пациентите, получаващи валсартан (15 mm Hg) и еналаприл (14 mm Hg) (non-inferiority p-стойност $< 0,0001$). И в двете групи е било наблюдавано съответстващо понижаване на диастолното артериално налягане с намаляване на стойностите от 9,1 mm Hg за валсартан и 8,5 mm Hg съответно за еналаприл.

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

При деца на възраст от 1 до 6 години са били проведени две клинични проучвания с 90 и съответно 75 пациенти. В тях не са били включени деца под 1-годишна възраст. В първото проучване ефикасността на валсартан е била потвърдена в сравнение с плацебо, но не е била доказана взаимовръзката между доза-отговор. Във второто проучване по-високите дози на валсартан са били свързани с по-изразено понижаване на артериалното налягане, но тренда на доза-отговор не е достигнал статистическа значимост, а терапевтичните различия в сравнение с плацебо не са били значими. Поради тези несъответствия валсартан не се препоръчва в тази възрастова група (вж. точка 4.8).

Европейската агенция по лекарствата не е наложила задължението да се представят резултатите от проучванията с валсартан във всички подгрупи от педиатричната популация с сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност, след пресен инфаркт на миокарда. Вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатричната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



След перорално приложение на валсартан самостоятелно, пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната понижава експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приложението плазмената концентрация на валсартан е сходна в групите приемали го на гладно или след хранене. Това понижение на AUC обаче не е придружено от клинично значимо понижение на терапевтичния ефект и поради това валсартан може да се прилага независимо от храненето.

Разпределение

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

Биотрансформация

Валсартан не се преработва в голяма степен и само около 20% от приложената доза се възстановява като метаболити. В плазмата в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан) е бил идентифициран хидроксид метаболит. Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминиране

Валсартан демонстрира мултиекспоненциална крива на понижаване ($t_{1/2\alpha} < 1$ h и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно чрез билиарна екскреция във фецеса (около 83% от дозата) и чрез бъбречна екскреция с урината (около 13% от дозата), най-вече в непроменена форма. След интравенозно приложение, плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/h, а бъбречният клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

При пациенти със сърдечна недостатъчност

Средното време за достигане на пикова концентрация и елиминационният полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са сходни с тези наблюдавани при здрави доброволци. Стойностите на AUC и C_{max} на валсартан са почти пропорционални на повишаване на дозата в клиничния интервал за дозиране (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор за кумулиране е около 1,7. Клирънсът на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/h. Възрастта не повлиява общият клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

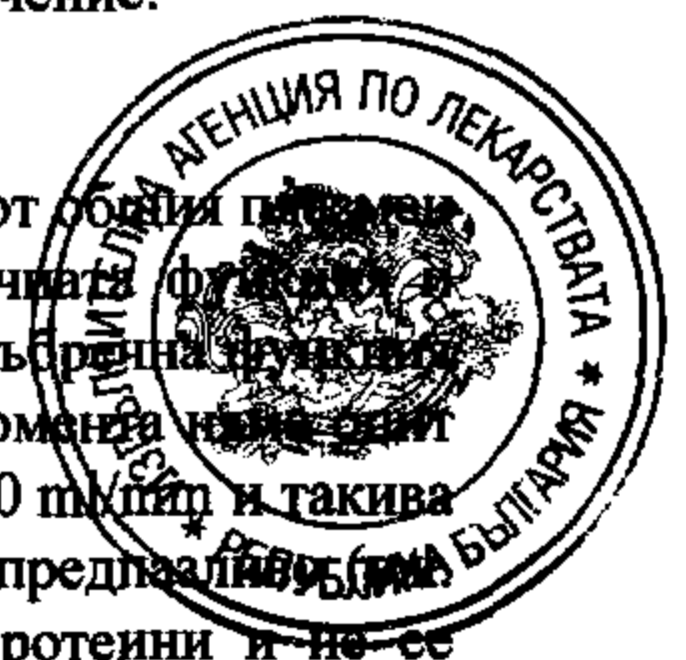
Специални групи пациенти

Хора в старческа възраст

При някои хора в старческа възраст е било наблюдавано известно повишение на системната експозиция в сравнение с по-младите индивиди; не е установено клинично значение.

Бъбречно увреждане

Както е известно за всички съединения чийто бъбречен клирънс е около 30% от общия плазмен клирънс, и при валсартан не е била наблюдавана корелация между бъбречната функция и системната експозиция. По тази причина при пациентите с леко унарушена бъбречна функция (креатининов клирънс > 10 ml/min), не се налага адаптиране на дозата. До момента на приемане на решение по отношение безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min и такива на диализа, поради което в тази популация валсартан трябва да се прилага предпазливо (виж точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се отстранява посредством диализа.



Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, предимно в непроменена форма. Валсартан не подлежи на каквато и да е съществена биотрансформация. При пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция е било наблюдавано удвояване на експозицията (AUC) в сравнение със здрави индивиди. Все пак не е била наблюдавана корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Валсартан не е бил проучван при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

В едно проучване на 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години), на които е била приложена еднократна доза от перорална суспензия валсартан (средно 0,9 до 2 mg/kg с максимална доза от 80 mg), клирънсът (l/h/kg) на валсартан е бил сравним във възрастовия интервал от 1 до 16 години и сходен с този при възрастни получили същата лекарствена форма.

Бъбречно увреждане

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и такива на хемодиализа не е била проучвана, поради което приложението на валсартан при такива пациенти не се препоръчва. При педиатрични пациенти с креатининов клирънс > 30 ml/min не се налага адаптиране на дозата. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точки 4.2 и 5.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

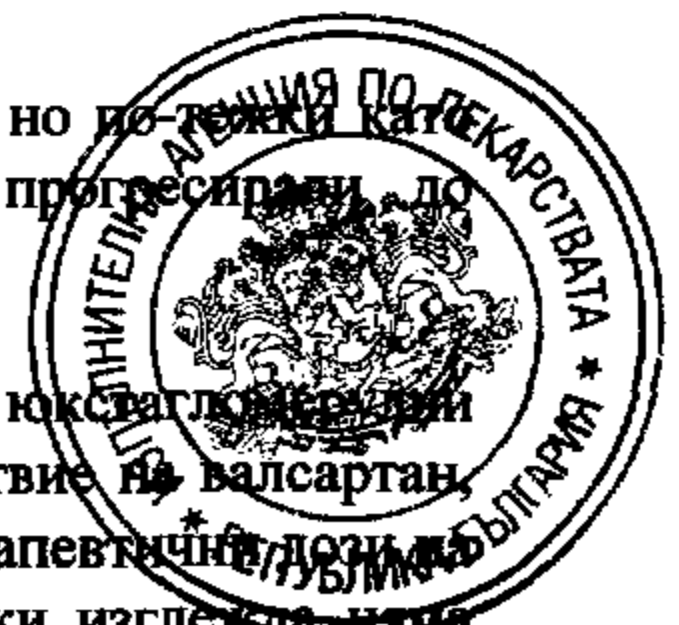
Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове, токсични за майката дози (600 mg/kg/дневно) прилагани по време на бременност и кърмене са довели до по-ниска преживяемост, по-слабо повишаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отворен ушен канал) на поколението (вж. точка 4.6). Такива дози при плъхове (600 mg/kg/дневно) са приблизително 18 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на база mg/m² (изчислението предполага доза от 320 mg дневно на пациент с тегло 60 kg).

В неклиничните проучвания за безопасност, високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) са довели при плъхове до понижаване на показателите на еритроцитите (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и са били намерени доказателства за промени в бъбречната хемодинамика (лекостепенно повишение на плазмената урея и бъбречна тубуларна хиперплазия и базофилия при мъжки животни). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg дневно) са приблизително 6 и 18 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/m² (изчислението предполага доза от 320 mg дневно на пациент с тегло 60 kg).

При мармозети с подобни дози, наблюдаваните изменения са били сходни, но по-тежки като проява, особено по отношение на бъбреците, където промените са прогресирали до нефропатия, включваща повишение на уреята и креатинина.

Освен това и при двата вида е била наблюдавана хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, който предизвиква продължителна хипотония, особено при мармозети. В терапевтичните дози валсартан при хора, хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки изглежда няма клинично значение.



Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан в дози от 1 mg/kg/дневно (приблизително 10-35% от максималната препоръчителна доза в педиатричната популация, която е 4 mg/kg/дневно системна експозиция) на новородени/подрастващи пълхове (от 7-ми до 70-ти ден след раждането) е довело до персистиращо, необратимо бъбречно увреждане. Гореспоменатите ефекти представляват очаквано по-силно изразен фармакологичен ефект на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и тип 1 блокерите на ангиотензин тип II; такива ефекти се наблюдават, ако пълховете са третирани през първите 13 дни от живота си. Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора и понякога може да продължи до 44-та седмица след зачеването. В проучването проведено при подрастващи животни, пълховете са получавали валсартан до 70-ти ден и ефектите върху бъбречното съзряване (4-та - 6-та постнатална седмица) не биха могли да бъдат изключени. Съзряването на бъбречната функция е процес, който продължава през първата година от живота на хората. Следователно, клиничното значение при деца под 1-годишна възраст не може да бъде изключено, докато предклиничните данни не показват опасност при деца по-възрастни от 1 година.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Силициев диоксид колоиден, безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Кросповидон (тип А)
Целулоза, микрокристална
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат

Обвивка на капсула

Титанов диоксид (E171)
Желатин
Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

Масило

Шеллак
Пропиленгликол
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PE/PVdC 200/30/90 – Алюминиеви блистери
Опаковки от: 1, 14, 15, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 и 280 капсули

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н. В. Гогол" № 15, ет. 1
София 1124
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100408

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

24.06.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

