

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Мод. Reg. №	д 011-2616
разрешение №	БГ/МА/Мб-4126
Онобрение №	
28-05-2010	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсален 160 mg филмирани таблетки
Valsalen 160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 301,96 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни и хипертония при деца на възраст между 6 и 18 години.

Скорошен миокарден инфаркт

Лечение на клинично стабилни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или безсимптомна левокамерна систолна дисфункция след скорошен (12 часа - 10 дни) миокарден инфаркт (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

Дозировка

Хипертония

Препоръчваната стартова доза валсартан е 80 mg един път дневно. Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици, а максимален антихипертензивен ефект не е постигнат след 4 седмици. При пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до 160 mg или до максималните 320 mg.



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

Скорошен миокарден инфаркт

При клинично стабилни пациенти лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. След начална доза от 20 mg два пъти дневно, дозата на валсартан трябва да се повиши до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делими таблетки.

Таргетната 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 таргетната 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 бъбренчната функция, следва да се обсъди намаляване на дозата.

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

Оценката на пациентите след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбренчната функция.

Сърдечна недостатъчност

Препоръчваната начална 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 включени в лечението диуретици. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е 320 mg в неколократен прием.

Валсартан може да се прилага с други терапии за сърдечна недостатъчност. Тройната комбинация от АСЕ инхибитор, валсартан и бета-блокер 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 бъбренчната функция.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с бъбренчно увреждане

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

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, дозата валсартан не трябва да превишава 80 mg. 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).

Педиатрична популация

Хипертония при деца

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години

Началната доза е 40 mg веднъж дневно за деца с тегло под 35 kg и 80 mg веднъж дневно за деца с тегло 35 kg или повече. Дозата трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане. Моля, вижте максималните дози, проучени в хода на клиничните изпитвания в таблицата по-долу.



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

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

Деца под 6-годишна възраст

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

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

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

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

Подобно на възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с употребата на валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превиши 80 mg.

Сърдечна недостатъчност и пресен миокарден инфаркт при деца

Валсартан 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

Валсартан може да бъде приеман независимо от храненето и трябва да се приема с течности.

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 от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- едновременната употреба на валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR<60 ml/min/1,73m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

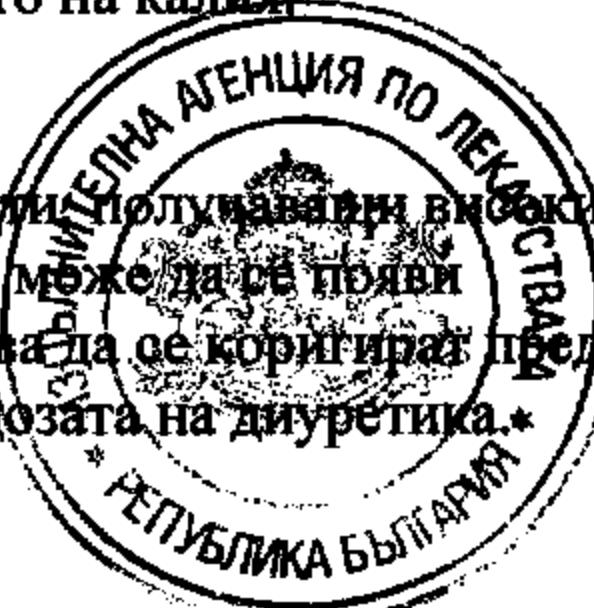
Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и др.) не се препоръчва. Трябва да се следи нивото на калия.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, напр. пациенти с полумарни високи дози диуретици, в редки случаи след започването на терапия с валсартан може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригират преди започване на лечението с валсартан, например чрез намаляване на дозата на диуретика.*

Стеноза на бъбречна артерия



При пациенти с билатерална стеноза на бъбрените артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек, безопасната употреба на валсартан не е установена.

Краткосрочното приложение на валсартан при дванадесет пациента с реновазална хипертония, вследствие на едностраница стеноза на бъбрената артерия, не води до значими промени в бъбрената хемодинамика, serumния креатинин или нивото на урея в кръвта (BUN). Независимо от това, други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин могат да повишат стойностите на кръвната урея и serumния креатинин при пациентите с едностраница стеноза на бъбрената артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбрената функция при пациентите, лекувани с валсартан.

Бъбренна трансплантиация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на валсартан при пациенти със скорошна бъбренна трансплантиация.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Нарушена бъбренна функция

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс $>10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2). До момента няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на валсартан при пациенти с креатининов клирънс $<10 \text{ ml/min}$ и при пациенти на диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повищено внимание при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

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

Бременност

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

Скорошен миокарден инфаркт

Комбинирането на каптоприл и валсартан не показва допълнителна клинична полза, напротив рисъкът от нежелани реакции се повишава в сравнение с лечението със съответните терапии (вж. точки 4.2 и 5.1). Поради това не се препоръчва комбинирането на валсартан с АСЕ-инхибитор.

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

Употребата на валсартан при пациенти след миокарден инфаркт често води до известна редукция на артериалното налягане, но ако се спазват инструкциите за лозиране, обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност



Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбрената функция (включително остра бъбренча недостатъчност), може да се повиши, когато валсартан се използва в комбинация с ACE инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от ACE инхибитор, бета-блокер и валсартан не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация видимо повишава риска от нежелани събития и следователно не се препоръчва. Тройна комбинация от ACE 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 бъбрената функция, електролитите и кръвното налягане.

Необходимо е повищено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбрената 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 бъбренча функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с ACE инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбренча недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II-рецепторен блокер, не може да се изключи възможна връзка на употребата на валсартан с увреждане на бъбрената функция.

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

Анамнеза за ангиоедем

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

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

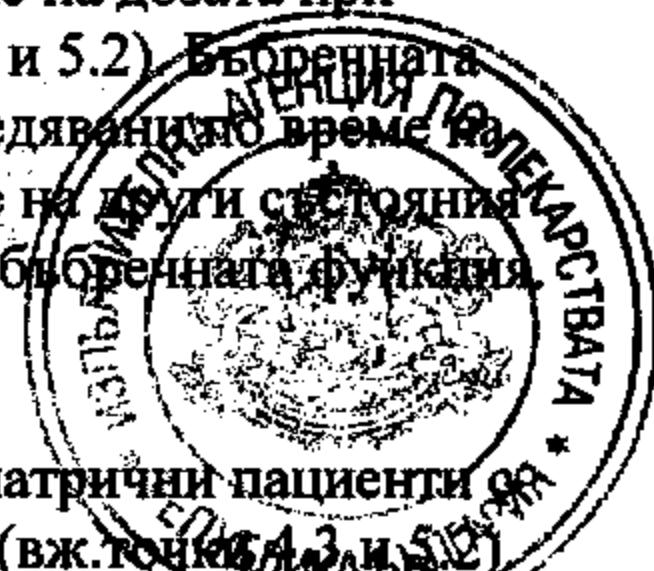
Педиатрична популация

Нарушена бъбренча 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). Бъбрената функция и нивата на serumния 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 бъбрената функция.

Нарушение на чернодробната функция

Подобно на възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.2 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с употребата на валсартан при педиатрични пациенти с леко до



умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превиши 80 mg.

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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Не се препоръчва едновременното приложение с:

Литий

Обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсичност са съобщавани при едновременна употреба на литий с ACE-инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери, включително с валсартан. Поради липса на опит по отношение на едновременната употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията е доказано необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви концентрации. Ако се прилага и диуретик, се предполага, че рисът от литиева токсичност може да бъде допълнително повишен.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий
Ако е необходимо едновременното приемане на валсартан и лекарствени продукти, повлияващи нивата на калия, се препоръчва внимателно проследяване на плазмените нива на калия.

Необходимо е внимание при едновременното приложение с:

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

Когато АРБ се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременната употреба на АРБ и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишиване на серумния калий. Поради това се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватната хидратация на пациента.

Транспортери

Ин витро данни показват, че валсартан е субстрат на транспортерите за чернодробно захващане ОАТР1В1/ОАТР1В3 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тази находка не е известно. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за чернодробно захващане (напр. рифампицин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите за



(напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Необходимо е да се предприемат подходящи мерки при започване или прекратяване на лечение с такива лекарства.

Други

При проучвания за лекарствено взаимодействие с валсартан не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия с валсартан или някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуроземид, 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 (АРБ) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АРБ 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. Все пак, малко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска от АРБ, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен ако продължаването на АРБ терапията се сметне за особено важно, пациентки, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АРБ по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). В случай на експозиция на АРБ след втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

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

Кърмене

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене, лечението с Валсален не се препоръчва, а се предпочита алтернативна терапия с установлен 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 препоръчана доза при хора, определена на база mg/m² (изчислена е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

много чести ($\geq 1/10$);

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

много редки ($< 1/10000$);

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

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

Хипертония

<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
С неизвестна честота:	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения
<u>Нарушения на имунната система</u>	
С неизвестна честота:	Свръхчувствителност, включително серумна болест
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	
С неизвестна честота:	Повишен серумен калий, хипонатриемия
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>	
Нечести:	Световъртеж
<u>Съдови нарушения</u>	
С неизвестна честота:	Васкулит
<u>Респираторни, гръден и медиастинални нарушения</u>	
Нечести:	Кашлица
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
Нечести:	Коремна болка
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	
С неизвестна честота:	Повишение на показатели за иеродробна функция, включително повишаване на серумния билирубин
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	
С неизвестна честота:	Ангиоедем, обрив, сърбеж, булозен дерматит
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>	
С неизвестна честота:	Миалгия
<u>Нарушения на бъбреците и никочните пътища</u>	

С неизвестна честота:	Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	
Нечести:	Умора

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всяко от които с последващ удължен период или проучване) и едно отворено проучване. В тези проучвания са включени 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години с или без хронично бъбречно заболяване, 560 от които са лекувани с 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 лекарствени реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и тези, съобщени преди това при възрастни пациенти.

Извършен е обобщен анализ на 560 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 6 до 17 години), получавали валсартан като монотерапия ($n=483$) или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан ($n=77$). От тях, 85 пациенти (15.2%) са били с хронично бъбречно заболяване (изходно ниво на GFR $<90 \text{ mL/min/1.73m}^2$). 45 от пациентите (8.0%) са прекратили участието си в проучването, поради появя на нежелани реакции. Общо 111 пациенти (19.8%) са получили нежелани лекарствени реакции, като най-честите били главоболие (5.4%), замаяност (2.3%) и хиперкалиемия (2.3%). При пациентите с хронично бъбречно заболяване, най-честите нежелани реакции били хиперкалиемия (12.9%), главоболие (7.1%), повишение на креатинина в кръвта (5.9%) и хипотония (4.7%). При пациентите, които не страдат от хронично бъбречно заболяване, най-честите нежелани реакции били главоболие (5.1%) и замаяност (2.7%). Нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по-често при пациентите, приемащи валсартан в комбинация с други антихипертензивни медикаменти, отколкото при тези, приемащи само валсартан.

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.

В едно двойно-сляпо, рандомизирано проучване при 90 деца на възраст от 1 до 6 години, което е продължено като едногодишно отворено проучване, са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансаминази.

Случаите са наблюдавани в популация със значими съпътстващи заболявания.

Причинно-следствена връзка с употребата на валсартан не е установена. В друго проучване, в което са рандомизирани 75 деца на възраст от 1 до 6 години, не са наблюдавани значими повишения на чернодробните трансаминази, нито смъртни случаи при лечение с валсартан.

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

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

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



<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
С неизвестна честота:	Тромбоцитопения
<u>Нарушения на имунната система</u>	
С неизвестна честота:	Свръхчувствителност, включително серумна болест
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	
Нечести:	Хиперкалиемия
С неизвестна честота:	Повишен серумен калий, хипонатриемия
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Чести:	Замайване, зависещо от позата замайване
Нечести:	Синкоп, главоболие
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>	
Нечести:	Световъртеж
<u>Сърдечни нарушения</u>	
Нечести:	Сърдечна недостатъчност
<u>Съдови нарушения</u>	
Чести:	Хипотония, ортостатична хипотония
С неизвестна честота:	Васкулит
<u>Респираторни, гръден и медиастинални нарушения</u>	
Нечести:	Кашлица
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
Нечести:	Гадене, диария
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	
С неизвестна честота:	Повишение на показателите за чернодробна функция
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	
Нечести:	Ангиоедем
С неизвестна честота:	Обрив, сърбеж, булозен дерматит
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>	
С неизвестна честота:	Миалгия
<u>Нарушения на бъбреците и никочните пътища</u>	
Чести:	Бъбречна недостатъчност и увреждане
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин
С неизвестна честота:	Повишение на уреята в кръвта
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	
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/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Ломян Друев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение



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

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

Малко вероятно е валсартан да се елиминира посредством хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Валсартан не инхибира ACE (известен и като киназа II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинин. Тъй като нямат ефект върху ACE и не потенцират ефектите на брадикинин и субстанция P, е малко вероятно ангиотензин II рецепторните антагонисти да се свързват с кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с ACE инхибитор, изявата на суха кашлица е значимо по-малка ($P < 0,05$) при пациентите, лекувани с валсартан, отколкото при тези, лекувани с ACE инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан и 19,0% от тези, получаващи тиазиден диуретик, имат кашлица, сравнено с 68,5% от лицата, 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 повишени рискове от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбречите 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 на проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор)

инхибитор или аngiotензин 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 повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием реален антихипертензивен ефект е налице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна 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 (Micro Albuminuria reduction with Valsartan)* оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80 – 160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5 – 10 mg/ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58 µg/min; амлодипин 55,4 µg/min), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин < 120 µmol/l). След 24 седмици, UAE е намалена ($p<0,001$) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи.

Проучването *DROP (Diovan Reduction of Proteinuria)* изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония ($AH=150/88$ mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност = 102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин = 80 µmol/l). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да установи оптималната доза валсартан за редуциране на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентната промяна в UAE е значително намалена - с 36% от изходната стойност с валсартан 160 mg (95% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими редукции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Скорошен миокарден инфаркт

VALsartan In Acute myocardial iNfarCTion (VALIANT) е рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14703 пациенти с оствър миокарден инфаркт и признания, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изхлаждане $\leq 40\%$ чрез радионуклидна вентрикулография или $\leq 35\%$ чрез ехокардиография или вентрикуларна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двета в периода от 12 часа до 10 дни след началото на симптомите за 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 + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не добавя допълнителни ползи спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношения 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, реанимиран сърден арест 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 общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от проучваното лечение, смъртността е по-ниска в групата на пациентите, лекувани с бета-блокер, което предполага, че известната полза от бета-блокерите в тази популация се потвърждава в това проучване.

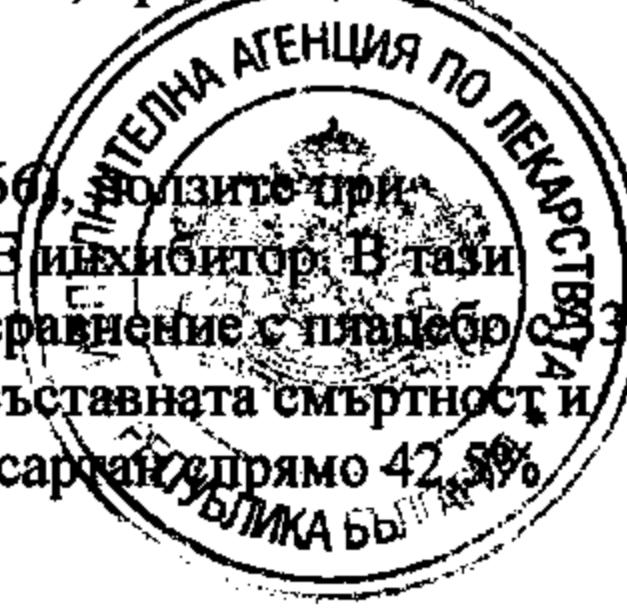
Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично проучване на валсартан, сравнен с плацебо върху заболеваемостта и смъртността при 5010 пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA клас II (62%), NYHA клас III (36%) и NYHA клас IV (2%), получаващи обичайна терапия при левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) <40% и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) >2,9 cm/m².

Основната терапия включва ACE-инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза на валсартан във *Val-HeFT* е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: общая смъртност (време до настъпване на смъртта) и съставна смъртност и заболеваемост от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие), дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилататорни средства за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност 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 на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи в полза на плацебо (съставната смъртност и заболеваемостта е 21,9% с плацебо спрямо 25,4% в групата с валсартан), са наблюдавани при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокер и валсартан.

В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор ($n=360$), ползите при заболеваемостта са по-големи при пациенти, които не приемат ACE инхибитор. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена с валсартан, в сравнение с плацебо (-33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо) и съставната смъртност и рисъкът от заболеваемост са значително намалени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо).



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

В общата популация на *Val-HeFT*, пациентите, лекувани с валсартан, показват значимо подобреие на класа по NYHA, признаките и симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея, умора, отоци и хрипове, в сравнение с плацебо. 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 изходната до крайната точка на проучването. При пациентите, лекувани с валсартан, значимо се повишава фракцията на изтласкане и се понижава LVIDD от изходната до крайната точка по време на проучването, в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на четири рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и 165 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 6 години. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища и затъстване 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 година 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 mmHg 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.

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

В трето, отворено клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, отговарящи на условията (системично кръвно налягане ≥ 95 -ия персентил за възраст, пол и височина), са приемали валсартан в продължение на 18 месеца за оценка на безопасността и поносимостта. От 150-те пациенти, участващи в проучването, 41 са получавали и съпътстващ антихипертензивен продукт. Пациентите са приемали начални поддържащи дози в зависимост от тяхното тегло. Пациенти с тегло ≥ 18 до <35 kg, ≥ 35 до <80 kg и ≥ 80 до <160 kg са приемали съответно 40 mg, 80 mg и 160 mg, като дозите са били титрирани съответно до 80 mg, 160 mg и 320 mg след една седмица. Половината от пациентите (50.0%, n=75) били с хронично бъбречно заболяване, като 29.3 % (44) били във втори стадий.

(GFR 60 – 89 mL/min/1.73m²) или трети стадий (GFR 30-59 mL/min/1.73m²). Средното понижение на систоличното кръвно налягане било 14.9 mmHg при всички пациенти (изходно ниво 133.5 mmHg), 18.4 mmHg при пациентите с хронично бъбречно заболяване (изходно ниво 131.9 mmHg) и 11.5 mmHg при пациентите, които не страдат от хронично бъбречно заболяване (изходно ниво 135.1 mmHg). Процентът на пациентите, които постигнали пълен контрол на кръвното налягане (систолично и диастолично кръвно налягане <95-ия персентил), бил малко по-висок в групата на пациентите с хронично бъбречно заболяване (79.5%), в сравнение с тези, които не страдат от това заболяване (72.2%).

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с валсартан във всички подгрупи на педиатричната популация със сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след скорошен миокарден инфаркт. Вижте точка 4.2 за информация 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% при таблетките и 39% при пероралния разтвор. 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 придръжава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава с или без храна.

Разпределение

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

Биотрансформация

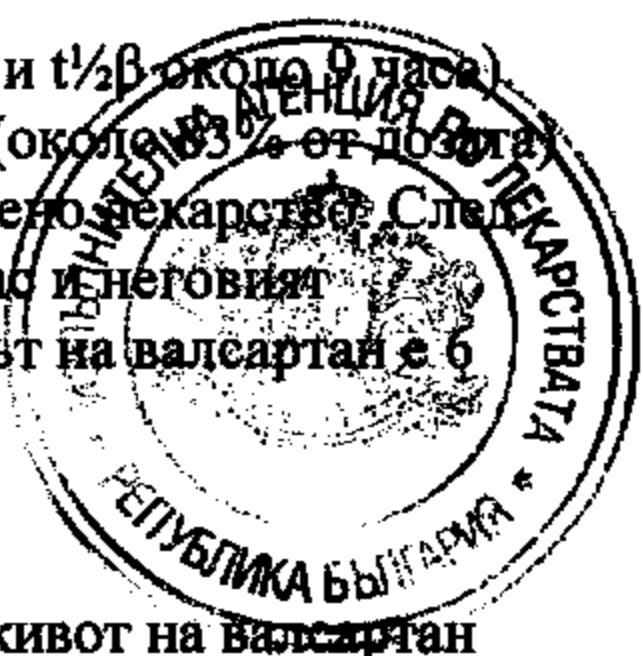
Валсартан не се биотрансформира в голяма степен, тъй като само около 20% от дозата се открива като метаболити. В плазмата е установен хидроксиметаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминиране

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно чрез билиарна екскреция с фекалиите (около 63% от дозата) и от бъбреците чрез урината (около 13% от дозата), главно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час и неговият бъбречен клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

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. Стойностите на AUC и C_{max} на валсартан са почти пропорционални на увеличаването на дозата на клиничния дозов интервал (40 до 160 mg двукратно дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорален прием е около 4,5 l/час. Възрастта не засяга привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Специални групи пациенти

Пациенти 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.

Пациенти с нарушена бъбреchna функция

Както се очаква за вещества, чийто бъбреchen клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбреchnata функция и общото разпределение на валсартан. По тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбреchno увреждане (креатининов клирънс >10 mL/min). Липсват данни за безопасната употреба при пациентите с тежко бъбреchno увреждане (креатининов клирънс <10 mL/min) и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повищено 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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жълчката, главно в непроменена форма. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавано при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Валсартан не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

В едно проучване с 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години) при еднократно прилагане на валсартан под формата на суспензия (средно: 0,9 до 2 mg/kg, максимална доза 80 mg) клирънсът (литри/час/kg) на валсартан е сравним между отделните възрасти от 1 до 16 години и подобен на този при възрастни пациенти, приемащи същите дози.

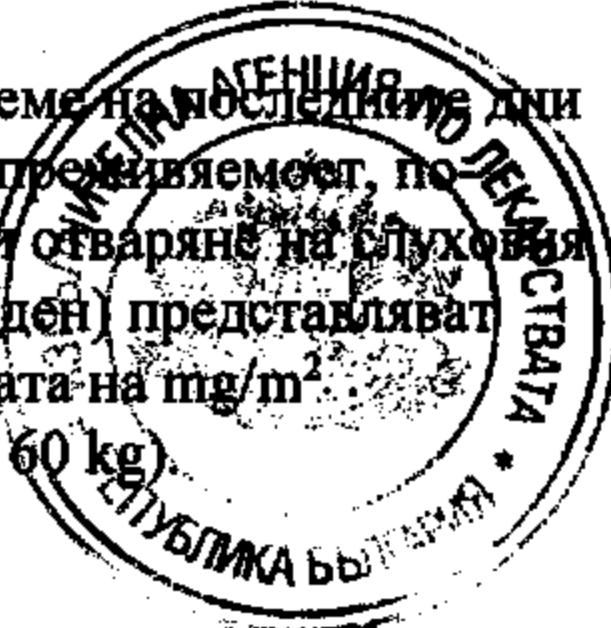
Нарушенa бъbреchna функция

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. Бъbреchnata 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 базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При пълхове, токсични дози за майката (600 mg/kg/ден), прилагани по време на последните дни от бременността и периода на лактация, са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при пълхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m². (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).



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

При мармозети в подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повищени урея и креатинин.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбрецните 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 мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбрецните юкстагломерулни клетки.

Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади пътхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35 % от максималната препоръчана педиатрична доза 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван прекомерно увеличен фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако пътхове са 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. Пътховете в ювенилното проучване на валсартан приемат валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да се изключат. Функционалното развитие на бъбреца 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

Сърцевина на таблетката:

Лактозаmonoхидрат
Кроскармелоза натрий
Повидон
Магнезиев стеарат
Талк

Филмово покритие:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност



3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изиска специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/OPA-Al-PVC блистери

Опаковки от 28 таблетки (2 блистера по 14 таблетки) или 30 таблетки (3 блистера по 10 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
1421 София, България
бул. "Черни връх" 14, бл. 3
телефон: (02) 963 15 96
факс: (02) 963 15 61

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20110616

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

Дата на първо разрешаване: 19 октомври 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

