

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валзап 160 mg филмирани таблетки
Valzap 160 mg film-coated tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валзап 160 mg филмирани таблетки: Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (valsartan).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа:
сорбитол 18,50 mg
лактоза монохидрат 0,95 mg

За пълният списък на помощни вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Валзап 160 mg филмирани таблетки са овални, оранжеви, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

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

Скорошен инфаркт на миокарда

Лечение на клинично стабилни възрастни пациенти със симптомтична хронична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна систолна дисфункция след скорошен (12 часа-10 дни) инфаркт на миокарда (вж. точки 4.4 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

Лечение при възрастни пациенти на симптоматична сърдечна недостатъчност, когато инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) не се толерират или при пациенти, нетолерантни към бета-блокери като добавена терапия към АСЕ инхибитори, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не могат да бъдат прилагани (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Препоръчителната начална доза Валзап е 80 mg един път дневно.

Значителен антихипертензивен ефект се наблюдава след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. При някои пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде увеличена до 160 mg до и максимално до 320 mg.

Валзап може да бъде прилаган успоредно с други антихипертензивни лекарствени средства (вж. точки 4.2, 4.3, 4.5 и 5.1). Добавянето на диуретик, например хидрохлортиазид, допълнително понижава кръвното налягане при тези пациенти.

Скорошен инфаркт на миокарда

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 бъде увеличена до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в рамките на следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делими таблетки.

Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Като цяло е препоръчително пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушение на бъбречна функция следва да се обсъди редуциране на дозата.

Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, например тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не е препоръчителна (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Сърдечна недостатъчност

Препоръчителната начална доза Валзап е 40 mg два пъти дневно.

Увеличаването на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно може да бъде извършено на интервали от поне две седмици до постигане на най-високата доза, в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обсъди намаляване на дозата на включения в лечението диуретик.

Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания е 320 mg в отделни дози.

Валсартан може да бъде прилаган с други схеми за лечение на сърдечна недостатъчност. Но тройната комбинация между АСЕ инхибитор, валсартан или калий-съхраняващ диуретик не е препоръчителна (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане



Валзап е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не бива да надвишава 80 mg.

Педиатрична популация

Хипертония при деца

При деца и юноши, които не могат да поглъщат таблетките, се препоръчва употребата на други форми налични на пазара. Системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на валсартан е около 1,7 пъти и 2,2 пъти по-висока при разтвора в сравнение с таблетките.

Деца и юноши на възраст от 6 до под 18 години

Началната доза е 40 mg един път дневно за деца с тегло под 35 kg и 80 mg един път за тези с тегло 35 kg и над 35 kg. Дозата трябва да се коригира в зависимост от повлияването на кръвното налягане и поносимостта. Моля, вижте максималните дози, проучени в хода на клиничните изпитвания в таблицата 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

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

Преминаване от перорален разтвор към Валзап таблетки

Ако се преминава от перорален разтвор към таблетки се счита за клинично важно, първоначално да се даде същата доза в милиграми. Впоследствие трябва да се провежда често проследяване на кръвното налягане, като се отчита потенциалното ниско дозиране и дозата трябва да се титрира допълнително въз основа на отговора на кръвното налягане и поносимостта.

Педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години с бъбречно увреждане

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

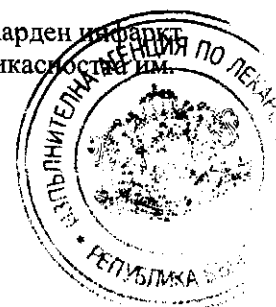
Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години с чернодробно увреждане

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

Сърдечна недостатъчност и скорошен миокарден инфаркт при деца

Валзап 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



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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т.6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременното приемане на валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min } 1,73 \text{ m}^2$), (вж. точка 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва да се мониторират.

Бъбречно увреждане

Понастоящем няма опит за безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min}$ и пациенти, подложени на диализа, следователно валсартан трябва да се използва с внимание при тези пациенти. Не се налага коригиране на дозите за възрастни пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

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

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

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

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, безопасната употреба на валсартан не е установена.

Краткосрочното приложение на валсартан при дванайсет пациента с реновасална хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не причинява значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на уреята в кръвта. Независимо от това, други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациентите, лекувани с валсартан.

Бъбречна трансплантация

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

Първичен хипералдостеронизъм

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



Стеноза на аортата и митралната клапа, обструктивна хипертрофна кардиомиопатия

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

Бременност

Приемът на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не бива да бъде започван по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АПРБ не се прецени като съществена, лечението на пациентки, които планират да забременеят трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертонично лечение с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Скорошен миокарден инфаркт

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

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

Употребата на валсартан от пациенти, претърпели инфаркт на миокарда често води до понижаване на кръвното налягане, но прекратяване на лечението поради продължителна симптоматична хипотония обикновено не е наложително, ако се спазват инструкциите за дозиране (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, по-специално хипотония, хиперкалиемия и увредена бъбречна функция (включително и остра бъбречна недостатъчност) може да се повиши, особено когато валсартан се използва едновременно с АСЕ-инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация на АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции и следователно не се препоръчва.

Тройната комбинация между АСЕ инхибитор, валсартан или калий-съхраняващ диуретик не е препоръчителна. Използването на тези комбинации трябва да се извършва под наблюдението от специалист и обект на често наблюдение трябва да бъдат бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

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

При пациенти, при които е възможно бъбречната функция да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), терапията с АСЕ инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е антагонист на ангиотензин II рецепторите, не може да бъде изключена вероятна връзка между употребата на валсартан с нарушаване на бъбречната функция.

АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни антагонисти не трябва да се използват едновременно при пациенти със диабетна нефропатия.

Анамнеза за ангиоедем



Ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, довеждащи до обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса, и/или езика се съобщават при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти преди това са получавали ангиоедем, с други лекарства, включително с АСЕ инхибитори. Валсартан трябва незабавно да бъде спрял при пациенти, при които възниква ангиоедем, и валсартан не трябва да бъде прилаган повторно (вж. точка 4.8).

Други заболявания със стимулиране на системата ренин-ангиотензин (за доза от 320 mg)

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр, пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия, и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II антагонист, не може да се изключи възможна връзка на употребата на валсартан с нарушаване на бъбречната функция.

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

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

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да се осъществява само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Педиатрична популация

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Както при възрастни пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg при тези пациенти.

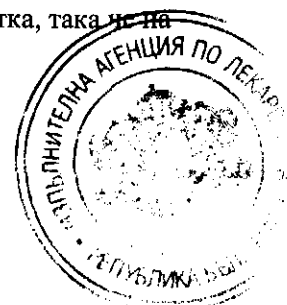
Предупреждения за помощните вещества

Всяка таблетка Валзап 160 mg съдържа 18,50 mg сорбитол.

Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към фруктоза, не бива да използват това лекарство.

Лекарството съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, недостиг на лактаза или на глюкозо-галактозна малабсорбция, не бива да използват това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, така че на практика е „без натрий“.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) със АПРБ, АСЕ или алискирен

Данни от клинични изпитвания, показват че двойното блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) чрез едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързано с висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с използването само на един РААС-действащ агент (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са били докладвани при едновременното прилагане на литий и ангиотензин рецепторни антагонисти, включително и валсартан. При необходимост от подобна комбинация се препоръчва внимателно следене на серумните нива на литий. Ако се използва допълнително диуретик, рискът от допълнителна токсичност на лития се увеличава.

Калиевите добавки, калий-съхраняващите диуретици, заместителите на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий
Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, който засяга калиевите нива в комбинация с валсартан, препоръчва се следене на плазмените нива на калий.

Внимание при едновременно приложение

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

Едновременната употреба на ангиотензин II рецепторните блокери и НСПВС може да доведе до отслабване на антихипертензивния ефект. В допълнение, едновременната употреба на ангиотензин II рецепторните блокери и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватната хидратация на пациента.

Транспортери

In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на транспортерите за чернодробно захващане OATP1B1/OATP1B3 и на чернодробния ефлуks транспортер MRP2. Клиничното значение на тази данни не е известно. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлуks транспортерите (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Предприемете подходящи мерки при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства.

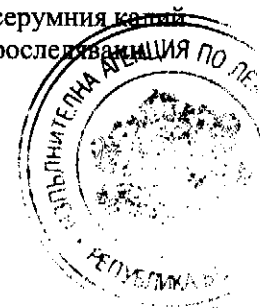
Други

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

Педиатрична популация

При хипертония при деца и юноши, при които подлежащите бъбречни нарушения са чести, се препоръчва внимание при едновременна употреба с валсартан и други вещества, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което може да повиши нивата на серумния калий. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не е препоръчителна по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказна по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са пълни. Независимо от това леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че не съществуват контролирани епидемиологични данни за риска от АПРБ, при този клас лекарства могат да съществуват сходни рискове. Освен в случай, че терапията с АПРБ се смята за жизнено необходима, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при бременност. Лечението с АПРБ трябва да бъде прекратено незабавно при установяване на бременност и ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия. Прилагането на лечение с АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността доказано води до човешка фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия); (вж. също точка 5.3). При употреба на АПРБ по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречна функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АПРБ, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Поради липсата на информация по отношение на употребата на валсартан по време на кърмене, приемът на валсартан не е препоръчителен, като за предпочитане са алтернативните терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени бебета.

Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки или женски плъхове при прием на перорални дози над 200 mg/kg дневно. Тази доза е 6 пъти по-висока от максимално препоръчваната доза при хора, изчислявана на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg дневно и за 60-килограмов пациент).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе предвид възможна поява на отпадналост и световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични изпитвания с възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежелани лекарствени реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и отговаря на фармакологията на валсартан. Честотата на НЛР не се свързва с дозата или продължителността на лечението, нито с пола, възрастта или расата.

По-долу са изброени съобщенията в рамките на клинични изпитвания, постмаркетингови наблюдения и лабораторни открития НЛР според системно-органната класификация.

Нежеланите реакции се класифицират според тяхната честота, както следва: много често (≥1/10 до <1/10), често (≥1/1 000 до <1/100), рядко (≥1/10 000 до <1/1 000), много рядко (<1/10 000), с неизвестна честота (не могат да се определят от наличните данни). много често (≥1/10 до <1/10), често (≥1/1 000 до <1/100), рядко (≥1/10 000 до <1/1 000), много рядко (<1/10 000), с неизвестна честота (не могат да се определят от наличните данни).



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

Тъй като честотата на всички НЛР, съобщени при постмаркетингов опит и лабораторни открития не е приложима, те са дефинирани като такива „с неизвестна честота”.

Хипертония

| | |
|--|--|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | |
| С неизвестна честота | Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения |
| Нарушения на имунната система | |
| С неизвестна честота | Свръхчувствителност, включително серумна болест |
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| С неизвестна честота | Повишен серумен калий, хипонатремия |
| Нарушения на ухото и лабиринта | |
| Нечести | Световъртеж |
| Съдови нарушения | |
| С неизвестна честота | Васкулит |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Нечести | Кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Нечести | Коремна болка |
| Хепато-билиарни нарушения | |
| С неизвестна честота | Повишение на показателите на чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| С неизвестна честота | Ангиоедем, булозен дерматит, обрив, сърбеж |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | |
| С неизвестна честота | Миалгия |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | |
| С неизвестна честота | Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | |
| Нечести | Умора |

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертинзивния ефект на валсартан е оценен в две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всяко последвано от удължен период или проучване) и едно отворено проучване. Тези проучвания включват 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години с или без хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), от които 560 пациенти получават валсартан. С изключение на изолирани гастро-интестинални нарушения (такива като коремна болка, гадене, повръщане) и замаяност, не бяха установени значими различия във вида, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на възраст между 6 и под 18 години и тези съобщени преди това при възрастни пациенти.

Оценката на неврокогнитивните функции и развитието на педиатричните пациенти на възраст от 6 до 16 години, като цяло не показва клинично значимо неблагоприятно повлияване при лечение с валсартан в продължение на една година.



Направен е обобщен анализ на 560 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст 6 – 17 години), получаващи като лечение монотерапия с валсартан [n=483] или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n=77]. От 560 пациенти, 85 (15,2%) са имали ХБЗ (изходни GFR <90 ml/min/1,73 m²). Общо, 45 (8,0%) пациенти са напуснали проучването в резултат на нежелани събития. Общо, 111 (19,8%) пациенти са получили нежелани лекарствени реакции (НЛР), като най-чести са били главоболие (5,4%), замаяване (2,3%) и хиперкалиемия (2,3%). При пациенти с ХБЗ, най-честите НЛР са хиперкалиемия (12,9%), главоболие (7,1%), повишаване на креатинин в кръвта (5,9%) и хипотония (4,7%). При пациенти без ХБЗ, най-честите НЛР са главоболие (5,1%) и замаяване (2,7%). НЛР са наблюдавани по-често при пациенти получаващи валсартан в комбинация с други антихипертензивни медикаменти, отколкото като самостоятелно приложение.

Антихипертензивният ефект на валсартан при деца на възраст от 1 до под 6 години е оценен в три рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания (всяко последвано от период на удължаване). В първото проучване при 90 деца на възраст от 1 до под 6 години са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансминази. Случаите са наблюдавани в популация със значими съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с употребата на валсартан не е установена. В двете последващи проучвания, в които са рандомизирани 202 деца на възраст от 1 до под 6 години, не са наблюдавани значими повишения на чернодробните трансминази, нито смъртни случаи при лечение с валсартан.

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

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

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

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

| | |
|---|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | |
| С неизвестна честота | Тромбоцитопения |
| Нарушения на имунната система | |
| С неизвестна честота | Свръхчувствителност, включително серумна болест |



| | |
|--|---|
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| Нечести | Хиперкалиемия |
| С неизвестна честота | Повишен серумен калий, хипонатремия |
| Нарушения на нервната система | |
| Чести | Замайване, постурално замайване |
| Нечести | Синкоп, главоболие |
| Нарушения на ухото и лабиринта | |
| Нечести | Световъртеж |
| Сърдечни нарушения | |
| Нечести | Сърдечна недостатъчност |
| Съдови нарушения | |
| Чести | Хипотония, ортостатична хипотония |
| С неизвестна честота | Васкулит |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Нечести | Кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Нечести | Гадене, диария |
| Хепато-билиарни нарушения | |
| С неизвестна честота | Повишение на показателите на чернодробна функция |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| Нечести | Ангиоедем |
| С неизвестна честота | Булозен дерматит, обрив, сърбеж |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | |
| С неизвестна честота | Миалгия |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | |
| Чести | Бъбречна недостатъчност и увреждане |
| Нечести | Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин |
| С неизвестна честота | Повишения на азота в 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 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 изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Лечебните мерки зависят от времето на поглъщането на медикамента и вида и тежестта на симптомите. Стабилизирането на циркулаторния статус е от основно значение.

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

Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен чрез хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система.
Ангиотензин II рецепторни блокери, самостоятелни, АТС код: C09CA03

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

Валсартан не инхибира АСЕ (познат и като киназа II), превръщащ ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция P, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични изпитвания, в които валсартан е сравняван с АСЕ инхибитор, честотата на сухата кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при тези, лекувани с АСЕ инхибитор (съответно 2,6% срещу 7,9%). В клинични изпитвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица при лечение с АСЕ инхибитор 19,5% от участниците в изпитването, получаващи валсартан и 19,0% от тези, приемащи тиазиден диуретик, имат кашлица в сравнение със 68,5% от тези, лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$).

Хипертония

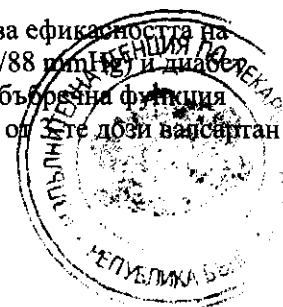
Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане, без да влияе на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след приложение на единична перорална доза появата на антихипертензивното действие настъпва до 2 часа, а пиково понижаване на кръвното налягане се достига до 4 - 6 часа. Антихипертензивният ефект може да се наблюдава до 24 часа след приемане на дозата. При многократен прием на медикамента антихипертензивен ефект се наблюдава в рамките на 2 седмици, а максимален ефект се постига до 4 седмици като той се задържа при продължително лечение. При комбинация с хидрохлоротиазид се постига значително понижаване на кръвното налягане.

Рязкото прекъсване на лечението с валсартан не се свързва с повишаване на кръвното налягане или други нежелани клинични реакции.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява екскрецията на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на екскрецията на албумин в урината (ЕАУ) с валсартан (80 - 160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5 - 10 mg/ден) при 332 пациента 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 кръвно налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120 µmol/l). След 24 седмици ЕАУ се понижава ($p < 0,001$) 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 сходните нива на понижаване в двете групи.

Проучването „Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)” допълнително изследва ефикасността на валсартан за понижаването на ЕАУ при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) и 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 трите дози валсартан



(160, 320 и 640 mg/ ден) като лечението продължава 30 седмици. Целта на проучването е да се определи оптималната доза валсартан за понижаване на ЕАУ при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентното изменение на ЕАУ намалява значително с 36% спрямо изходните стойности с валсартан от 160 mg (95% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан от 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160 - 320 mg валсартан води до клинически значими понижения на ЕАУ при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Скорошен инфаркт на миокарда

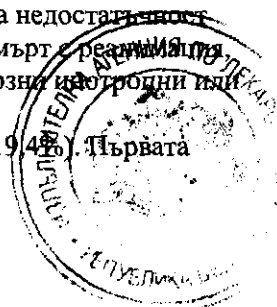
Проучване „VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT)“ е рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване с 14 703 пациенти с остър инфаркт на миокарда и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолична дисфункция (проявена като фракция на изтласкване $\leq 40\%$ чрез радионуклидна вентрикулография или $\leq 35\%$ чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двата медикамента в рамките на 12 часа до 10 дни след поява на симптоми на миокарден инфаркт. Средната продължителност на лечението е две години. Първичната крайна точка е времето на настъпване на смърт поради каквато и да е причина (обща смъртност). Валсартан е също толкова ефективен, колкото каптоприл по отношение на намаляването на общата смъртност след инфаркт на миокарда. Общата смъртност е сходна в групата на валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не води до допълнителни ползи в сравнение със самостоятелното приложение на каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност на база възраст, пол, раса, изходни лечения или основното заболяване. Валсартан ефективно удължава времето и намалява сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност, повторния инфаркт на миокарда, реанимирано спиране на сърцето и нефаталния инсулт (вторична съставна крайна точка).

Профилът на безопасност на валсартан е постоянен в клиничния курс на лечение на пациенти с инфаркт на миокарда. По отношение на бъбречната функция се наблюдава двойно повишаване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4,8% от пациентите на валсартан + каптоприл и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция се наблюдава 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, прекарвали инфаркт на миокарда.

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност или заболяемост, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, самостоятелен прием на валсартан или самостоятелен прием на каптоприл. Независимо от проучваното лечение, смъртността е по-ниска в групата пациенти, лекувани с бета-блокери, което показва, че познатата полза от бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично изпитване на валсартан в сравнение с плацебо върху заболяемостта и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA клас II (62%), III (36%) и IV (2%), получаващи обичайно лечение с 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 валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Изпитването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта), съставна смъртност и болестност от сърдечна недостатъчност (време до първата проява на заболяването), дефинирана като смърт, внезапна смърт, реанимация, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или приложение на интравенозни вазодилаторни или съдоразширяващи медикаменти за четири или повече часа без хоспитализация. Общата смъртност е сходна (p=NS) в групите на валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Първата



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 заболяемостта е 21,9% с плацебо спрямо 25,4% в групата на валсартан) се наблюдават при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокатор и валсартан.

В подгрупата пациенти, които не получават ACE инхибитор (n=366), ползите при заболяемостта са най-големи. В тази подгрупа общата смъртност е значително по-ниска при валсартан в сравнение с плацебо 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо), а съставната смъртност и риска за заболяемостта е значително понижен 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо).

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

В общата Val-HeFT популация, пациентите, лекувани с валсартан показват значително подобрене по отношение на NYHA клас, признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея, умора, отоци и хрипове в сравнение с плацебо. Пациентите, лекувани с валсартан имат по-добро качество на живот, демонстрирано чрез скалата „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life” от изходната до крайната точка на проучването, в сравнение с плацебо. При пациентите, лекувани с валсартан, значимо се повишава фракцията на изтласкване и се понижава LVIDD от изходната до крайната точка по време на проучването в сравнение с плацебо.

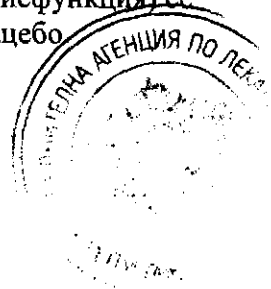
Други: двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокатор.

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

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

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



Педиатрична популация

Хипертония

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

Клиничен опит при педиатрични пациенти на или над 6 годишна възраст

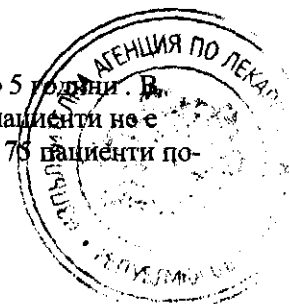
В едно клинично проучване, включващо 261 хипертензивни пациенти на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло < 35 kg получават 10,40 или 80 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза), а пациентите с тегло \geq 35 kg получават 80 или 160 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза). В края на втората седмица валсартан води до дозозависимо понижаване както на систолното, така и на диастолното налягане. Трите дози валсартан (ниска, средна и висока) значимо понижават систолното налягане съответно с 8,10 и 12 mm Hg спрямо изходните стойности. Пациентите са рандомизирани да продължат да приемат средна и висока доза валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които продължават да приемат средна и висока доза валсартан систолното налягане е средно с 4 и 7 mm Hg по-ниско отколкото при пациентите на лечение с плацебо. При пациентите, приемащи ниска доза валсартан систолното налягане е подобно на това при пациентите на лечение с плацебо. Дозозависимият антихипертензивен ефект на валсартан е налице при всички демографски субгрупи.

Във второ клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до под 18 години определени пациенти са рандомизирани да приемат валсартан и еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с тегло \geq 18 kg и < 35 kg приемат 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл; тези с тегло \geq 35 kg и < 80 kg приемат 160 mg валсартан или 20 mg еналаприл; а тези с тегло \geq 80 kg приемат 320 mg валсартан и 40 mg еналаприл. Понижението на систолното налягане е сравнимо между пациентите, приемащи валсартан (15 mm Hg) и еналаприл (14 mm Hg) (p-стойност за не по-малка ефикасност < 0,0001). Подобни резултати се наблюдават и за диастолното артериално налягане, понижаване с 9,1 mm Hg и с 8,5 mm Hg съответно с валсартан и с еналаприл.

В трето, отворено клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, подходящите пациенти (систолично кръвно налягане \geq 95-ти перцентил за възраст, пол и височина) получават валсартан 18 месеца за оценка на безопасността и поносимостта. От 150 пациенти, участващи в проучването, 41 пациенти приемат едновременно и антихипертензивно лекарство. Пациентите са дозирани въз основа на теглото си за начална и поддържаща доза. Пациентите, тежащи от > 18 до < 35 kg, \geq 35 до < 80 kg и \geq 80 и < 160 kg получават 40 mg, 80 mg и 160 mg и дозите са титрирани до 80 mg, 160 mg и 320 mg съответно след една седмица. Половината от включените пациенти (50,0%, n=75) имат ХБЗ, като 29,3% (44) от пациентите имат ХБЗ степен 2 (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²) или степен 3 (GFR 30 – 59 ml/min/1,73m²). Средното понижаване на систоличното кръвно налягане е 14,9 mmHg при всички пациенти (изходна стойност 133,5 mmHg), 18,4% mmHg от пациентите с ХБЗ (изходна стойност 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg без ХБЗ (изходна стойност 135,1 mmHg). Процентът на пациентите постигнали пълен контрол на кръвното налягане (както систолично така и диастолно кръвно налягане < 95-ти перцентил) е малко по-висок в групата с ХБЗ (79,5%) в сравнение с групата без ХБЗ (72,2%).

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

Проведени са три клинични проучвания при 291 пациенти на възраст от 1 до 5 години. В проучванията не са включени деца под 1 година. В първото проучване с 90 пациенти не е демонстриран дозозависим клиничен отговор, но във второто проучване със 75 пациенти по-



високите дози на валсартан са свързани с по-голямото понижение на артериалното налягане.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пикова плазмена концентрация се постига до 2 - 4 часа с таблетки и 1-2 часа с разтвор, след перорално приложение на валсартан. Средната абсолютна бионаличност на валсартан е 23% и 39% съответно с таблетки и разтвор. Системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на валсартан е около 1,7 пъти и 2,2 пъти по-висока с разтвора в сравнение с таблетките. Храната намалява експозицията на валсартан (измерено чрез AUC) с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че приблизително 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Понижението на AUC обаче не е придружено от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да бъде приеман с или без храна.

Разпределение

Обемът на разпределение на валсартан в стабилно състояние след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94–97%) и главно със серумния албумин.

Биотрансформация

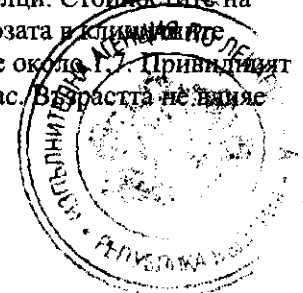
Валсартан не се биотрансформира в голяма степен, тъй като само около 20% от дозата се открива като метаболити. В плазмата се откриват ниски концентрации на хидроксиметаболит (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминация:

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha}<1$ часа и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно чрез билиарна екскреция с фекалиите (около 83% от дозата) и от бъбреците чрез урината (около 13% от дозата), главно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазменният клирънс на валсартан е около 2 l/час, а бъбречният клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

При пациенти със сърдечна недостатъчност

Средното време за достигане на пикова концентрация и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е сходна с тези при здрави доброволци. Стойностите на AUC и C_{max} на валсартан са почти пропорционални на увеличаването на дозата в клиничните граници (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на акумулация е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/час. Възрастта не влияе върху привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.



Специални групи пациенти

Старческа възраст

При някои пациенти в напреднала възраст се наблюдава по-високо общо разпределение на валсартан, отколкото при по-млади пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост.

Бъбречно увреждане

Както може да се очаква при вещество, при което бъбречният клирънс отговаря само за 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава връзка между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Поради това корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс >10 ml/min) не се налага. Няма данни за безопасна употреба при пациенти с креатининов клирънс <10 ml/min и пациенти на диализа, поради което валсартан трябва да се използва внимателно при подобни пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и няма вероятност да бъде отстранен чрез диализа.

Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не подлежи на биотрансформация. Удвояване на експозицията (AUC) се наблюдава при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави хора. Независимо от това не се наблюдава връзка между плазмените концентрации на валсартан и степента на чернодробната дисфункция. Валсартан не е изследван 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, максималната доза 80 mg) клирънсът (литри/час/kg) на валсартан е сравним между отделните възрасти от 1 до 16 години и подобен на този при възрастни пациенти, приемащи същите дози (вижте информация за Абсорбция в раздел 5.2).

Бъбречно увреждане

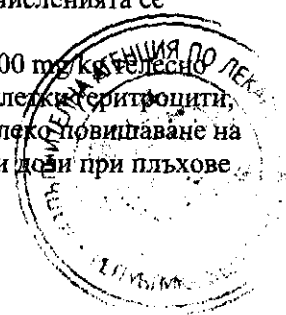
Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатричните пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база конвенционални изпитвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

При плъхове, дози, причиняващи токсичност при майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на кърмене, води до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на ушния канал) при поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) са приблизително 18 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

В предклинични изпитвания за безопасност високите дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) при плъхове водят до понижаване на параметрите на червените кръвни клетки (хематокрит, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмена урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове



(200 до 600 mg/kg/ден) са приблизително 6 и 18 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на база на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg). Сходни дози при мармозети причиняват подобни, макар и по-тежки, промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин. И при двата вида има съобщения за хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Всички изменения се считат за следствие от фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония, особено при мармозетките. Хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки няма отношение към терапевтични дози валсартан при хора.

Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади пълхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирен фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако пълховете са били подложени на лечение през първите 13 дни от живота им.

Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, като понякога може да бъде удължен до 44 седмици след концепцията. Пълховете, в проучването на валсартан при млади животни, приемат валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да се изключат. Функционалното развитие на бъбрека е процес, който при хората продължава и през първата година на 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

Вътрешност на таблетката

Микрокристална целулоза
 Силициев диоксид, колоиден безводен
 Сорбитол (E420)
 Магнезиев карбонат
 Прежелатинирано нишесте (царевича)
 Повидон К-25
 Натриев стеарилфумарат
 Натриев лаурилсулфат
 Кросповидон (Колидон CL)

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
 Хипромелоза
 Талк
 Макрогол 6000
 Железен оксид, жълт и кафяв (E172), и индиго кармин (E132).

6.2 Несъвместимости

Неприложимост



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

PVC-PE-PVDC (triplex)/алуминиев блистер или PVC/PVDC (duplex)//алуминиев блистер.

Опаковки съдържащи: 28, 30, 56, 84, 90 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA, k.s.,
U Kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20100113

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

Дата на първо разрешаване: 23.02.2010 г.

Дата на последно подновяване: 20.04.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.03.2022 г.

