

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диован 3 mg/ml перорален разтвор
Diovan 3 mg/ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 3 mg валсартан (valsartan).

Помощни вещества:

Всеки ml разтвор съдържа 0,3 g захароза, 1,22 mg метилпарахидроксибензоат (E218), 5 mg полоксамер (188), 0,99 mg пропиленгликол (E1520) и 3,72 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония при деца и юноши на възраст от 1 до под 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Деца на възраст от 1 до под 6 години

Обичайната начална доза е 1 mg/kg веднъж дневно. Таблицата по-долу показва съответния обем на Diovan перорален разтвор за някои определени дози.

Тегло на детето	Доза валсартан (за обичайната начална доза 1 mg/kg)	Обем Diovan перорален разтвор
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

В някои случаи, когато е необходимо по-бързо намаляване на кръвното налягане, може да се обмисли по-висока начална доза от 2 mg/kg. Дозата трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане и поносимостта до максимална доза от 4 mg/kg веднъж дневно. Дози над 4 mg/kg не са проучени при деца на възраст между 1 и под 6 години.

При достигане на шестгодишна възраст се препоръчва преминаване към дозировка за деца на възраст 6-17 години. Някои деца обаче може да приемат по-висока доза валсартан от най-високата препоръчителна доза за деца на възраст 6-17 години. Ако тази доза се понася добре, дозата може да се запази при внимателно наблюдение на кръвното налягане и поносимостта.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

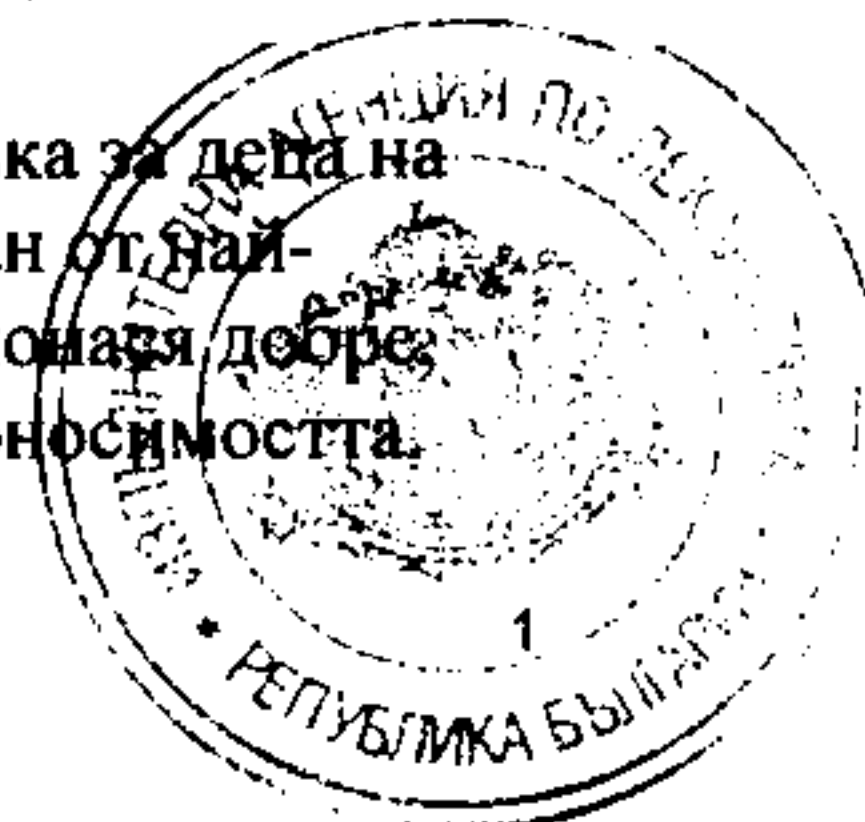
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100328

Разрешение №

BG/MA/MP - 69569 / 01 - 09 - 2025

Одобрение №



Деца и юноши на възраст от 6 до под 18 години

Началната доза Diovan перорален разтвор е 20 mg (съответстващи на 7 ml разтвор) веднъж дневно при деца и юноши с тегло под 35 kg и 40 mg (съответстващи на 13 ml разтвор) веднъж дневно при тези с тегло 35 kg и повече. Дозата трябва да се коригира в зависимост от клиничния отговор по отношение на артериалното налягане до максимална доза валсартан от 40 mg веднъж дневно (съответстващи на 13 ml разтвор) при деца или юноши с тегло под 35 kg и 80 mg валсартан (съответстващи на 27 ml разтвор) при деца или юноши с тегло 35 kg или повече. За деца, които вече са започнали да приемат валсартан преди шестгодишна възраст, моля, вижте дозировката за деца от 1 до под 6 години.

Преминаване от Diovan таблетки към Diovan перорален разтвор

Не се препоръчва преминаването от Diovan таблетки към Diovan перорален разтвор и обратно, освен по клинични показания.

Поради тази причина, ако на клинични основания се счете за необходимо преминаване от Diovan таблетки към Diovan перорален разтвор, дозата на валсартан трябва да се коригира, както е описано в таблицата по-долу, а артериалното налягане трябва внимателно да се проследява. Дозата трябва да се титрира в зависимост от повлияването на артериалното налягане и поносимостта.

Таблетки	Разтвор	
Доза валсартан	Доза валсартан, която трябва да бъде осигурена при преминаването	Обем, който трябва да бъде приет
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Поради големия обем разтвор, необходим за постигане на дозата, не се препоръчва употребата на разтвора	Неприложимо

Ако се счете за клинично необходимо преминаване от Diovan перорален разтвор към Diovan таблетки, първоначално трябва да се дава същата доза в милиграми. Впоследствие, артериалното налягане трябва да бъде често мониторирано, предвид възможно субдозирание, а дозата трябва да се титрира възходящо въз основа на повлияването на артериалното налягане и поносимостта.

Diovan таблетки не са подходящи за деца на възраст от 1 до 5 години и за тези, които имат затруднения при преглъщане на таблетките.

Деца на възраст под 1 година

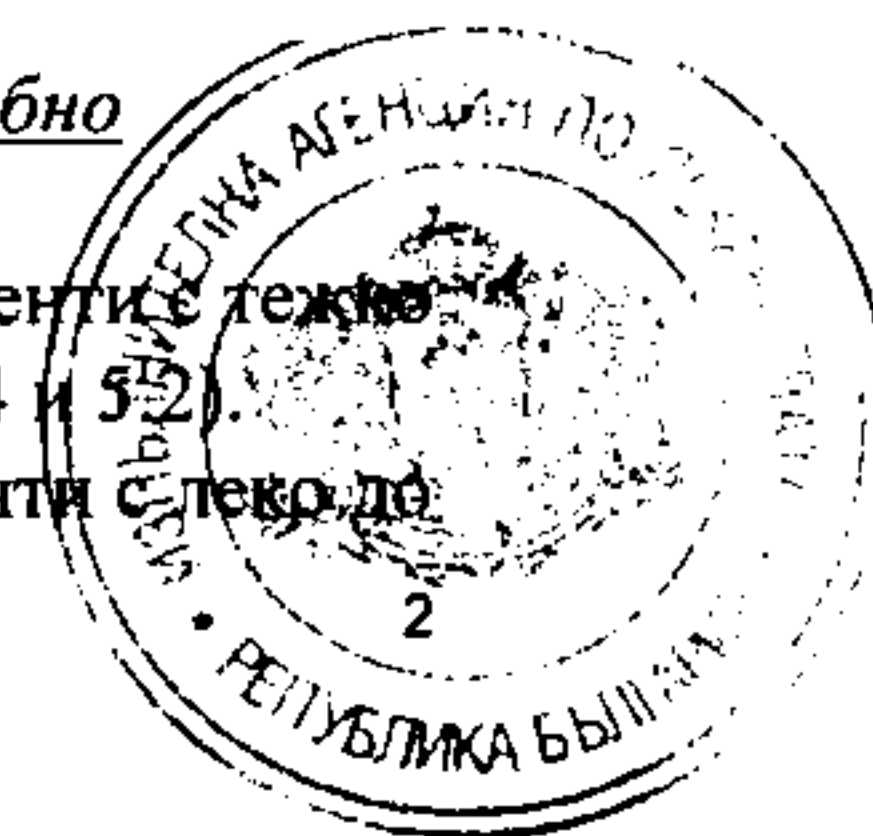
Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Безопасността и ефикасността на Diovan при деца на възраст под 1 година не са установени.

Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 1 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 1 до под 18 години с чернодробно увреждане

Подобно на възрастните пациенти, Diovan е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Налице е ограничен клиничен опит с употребата на Diovan при педиатрични пациенти с леко до



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

Сърдечна недостатъчност и пресен миокарден инфаркт при деца

Diovan 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

Diovan може да се приема независимо от приема на храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в 6.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Diovan с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

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

Нарушена бъбречна функция

Понастоящем няма натрупан опит относно безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min}$ и пациенти подложени на хемодиализа, поради тази причина валсартан трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

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

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

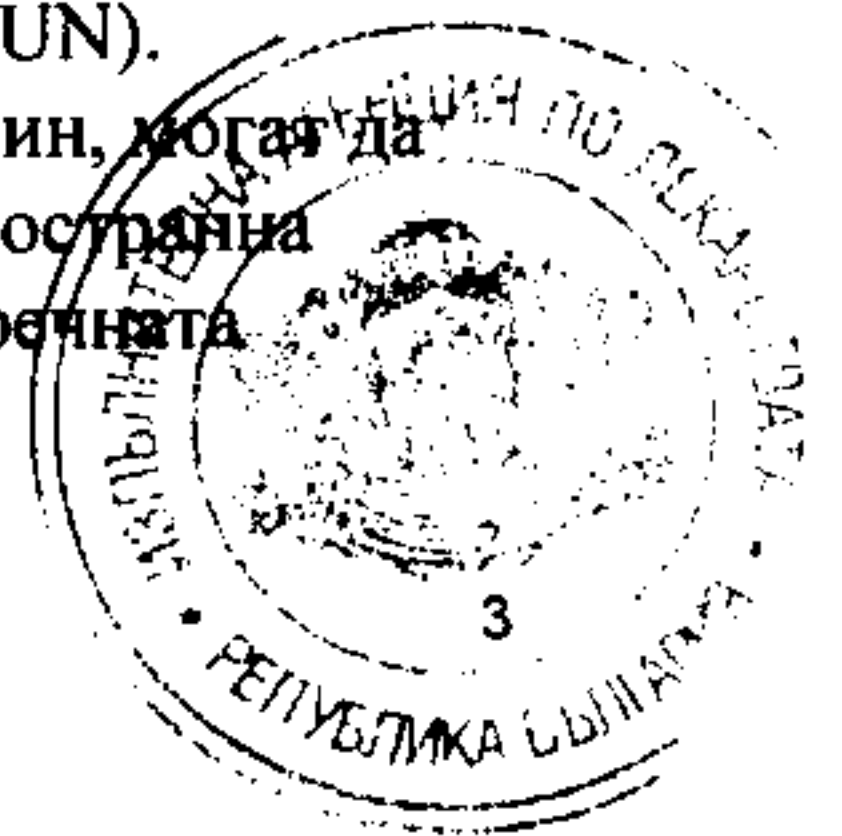
При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, като тези, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапия с Diovan може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемният дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с Diovan, например чрез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

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек безопасната употреба на Diovan не е установена.

Краткосрочно приложение на Diovan при дванадесет пациенти с реновазална хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на уреята в кръвта (BUN).

Независимо от това други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациентите, лекувани с валсартан.



Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Diovan при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Диабет

Diovan перорален разтвор съдържа 0,3 g захароза на милилитър. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

Вродена фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат Diovan перорален разтвор, защото съдържа захароза.

Метил парахидроксибензоат

Diovan перорален разтвор съдържа метил парахидроксибензоат, който може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Полоксамер

Diovan перорален разтвор съдържа полоксамер (188), който може да бъде причина за кашави изпражнения.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 3,72 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,19% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АРБ 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 незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

Анамнеза за ангиоедем

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

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с



валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Други заболявания със стимулиране на системата ренин-ангиотензин

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин (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 Diovan с нарушаване на бъбречната функция.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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

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

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

Педиатрична популация

Преминаване от едната лекарствена форма към другата

Diovan перорален разтвор не е биоеквивалентен на таблетната форма и пациентите не трябва да преминават от едната форма към другата, освен по клинични показания. Препоръки относно дозирането в такъв случай вижте в точка 4.2.

Нарушена бъбречна функция

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

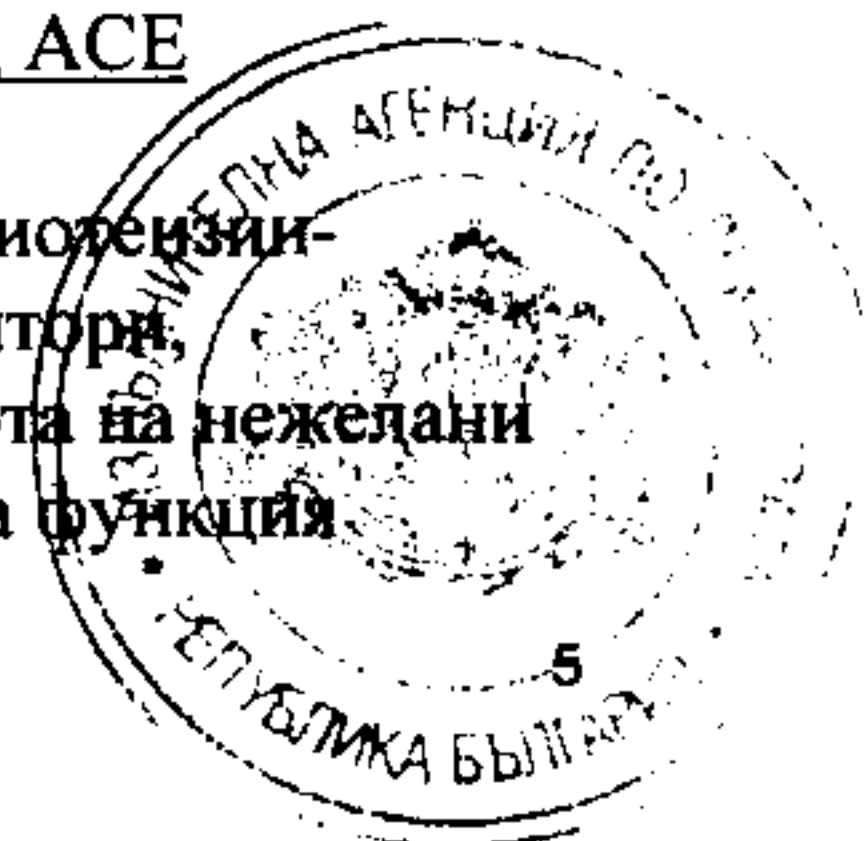
Нарушена чернодробна функция

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция.



(включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба на литий с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери, включително с Diovan. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима. Ако се прилага и диуретик, се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде допълнително повишен.

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

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

Особено внимание се изисква при едновременна употреба с

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

Когато ангиотензин II рецепторните блокери се прилагат едновременно с НСПВС, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това едновременната употреба на ангиотензин II рецепторни блокери и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Транспортери

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

Други

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

Педиатрична популация

При лечение на хипертония при деца и юноши, при които често пъти има и подлежаща бъбречна патология, се препоръчва повишено внимание при едновременно прилагане на валсартан с други вещества, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система и могат да доведат до повишаване на нивата на серумния калий. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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



Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от АРБ, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с АРБ се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с имат доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост 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 (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия); вижте също точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност". В случай на експозиция на АРБ след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

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

Кърмене

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене приемът на Diovan не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора определена на база mg/m^2 (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

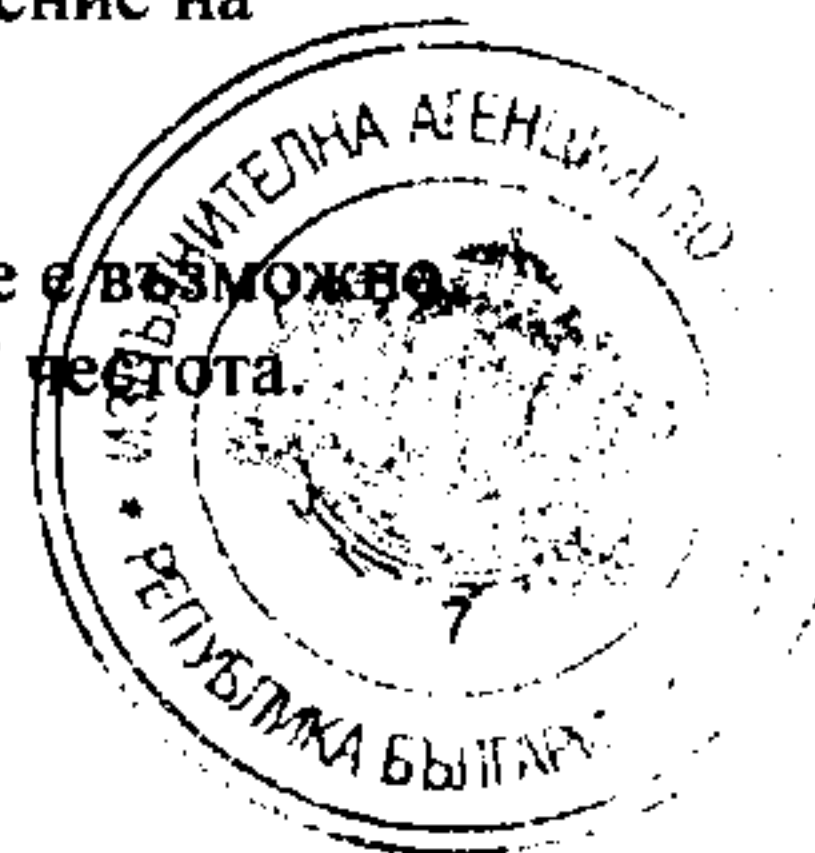
В контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежелани реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и е в съгласие с фармакологичния профил на валсартан. Честотата на НЛР не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така не показва връзка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

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

Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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



– Хипертония

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Повишен серумен калий, Хипонатриемия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Коремна болка
Много редки	Интестинален ангиоедем
Хепато-билиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиоедем, 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

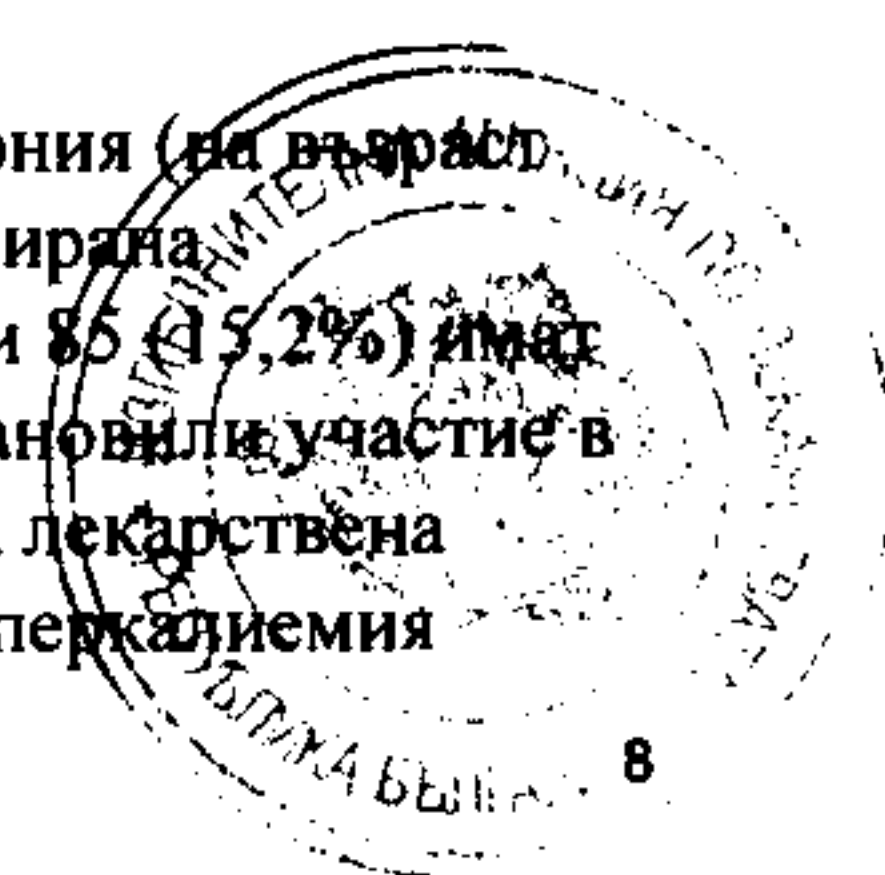
Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всяко, последвано от период на -удължаване или проучване) и едно открито проучване. Проучванията включват 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години, с и без хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), от които 560 пациенти приемат валсартан. С изключение на изолирани случаи на стомашно-чревни нарушения (като коремна болка, гадене, повръщане) и замаяност, не са установени значими различия във вида, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години и тези, съобщени преди това при възрастни пациенти.

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

Проведен е сборен анализ на данните от 560 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст 6-17 години), приемащи или валсартан като монотерапия [n=483] или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n=77]. От 560-те пациенти 85 (15,2%) имат ХБЗ (GFR <90 mL/min/1,73m², изходно). Общо 45 (8,0%) пациенти са преустановили участие в проучването поради нежелани събития. Общо 111 (19,8%) са имали нежелана лекарствена реакция (НЛР), като най-честите са главоболие (5,4%), замаяност (2,3%) и хиперкалиемия



(2,3%). При пациентите с ХБЗ най-честите НЛР са хиперкалиемия (12,9%), главоболие (7,1%), повишаване на креатинина в кръвта (5,9%) и хипотония (4,7%). При пациентите без ХБЗ, най-честите НЛР са главоболие (5,1%) и замаяност (2,7%). НЛР са наблюдавани по-често при пациенти, приемащи валсартан в комбинация с други антихипертензивни лекарства, отколкото при тези, приемащи валсартан самостоятелно.

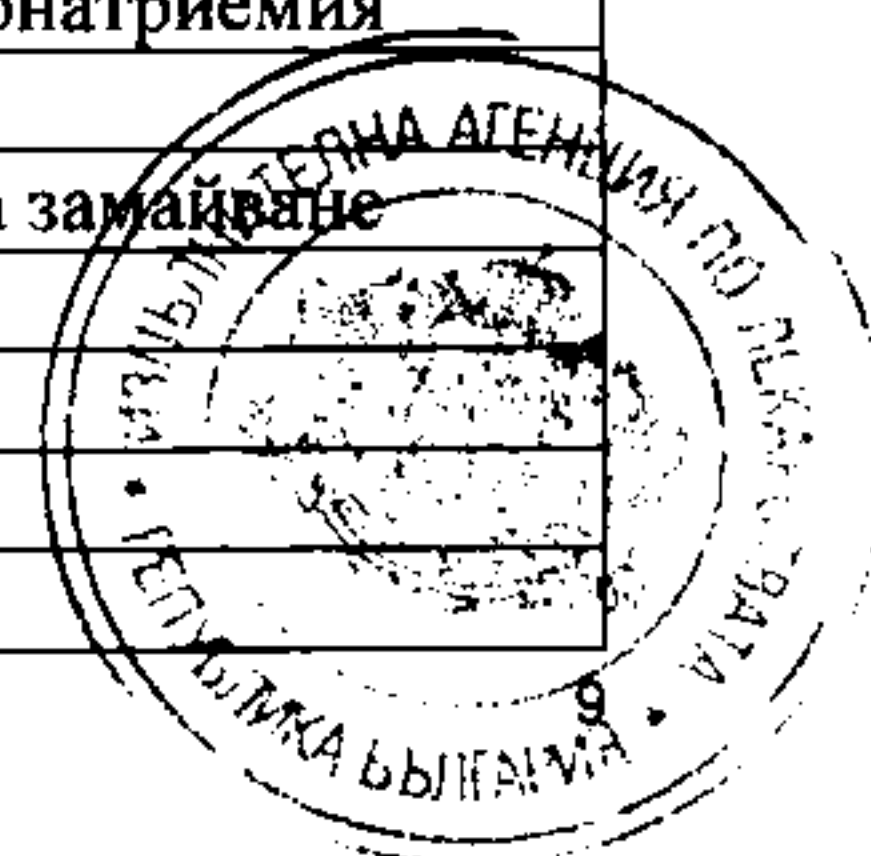
Антихипертензивният ефект на валсартан при деца на възраст от 1 до 6 години е оценен в три рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания (всяко последвано от период на удължаване). В първото проучване при 90 деца на възраст от 1 до под 6 години са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансаминази. Случаите са наблюдавани при популация със значими съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с Diovan не е установена. В двете последващи проучвания, при които 202 деца на възраст от 1 до под 6 години са рандомизирани, не са наблюдавани значително повишаване на чернодробната трансаминаза или смърт при лечение с валсартан. Проведен е сборен анализ на данните от 202 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до под 6 години), като всички пациенти са приемали валсартан като монотерапия в двойно-слепите периоди (с изключение на плацебо периода на отнемане). От тях 186 пациенти продължават участието си или в продължението на проучването, или в отворения период. От 202 пациенти, 33 (16,3%) имат ХБЗ (изходно eGFR <90 ml/min). През двойно-заслепения период, двама пациенти (1%) са прекратили участие поради нежелано събитие, а през открития период или през периода на продължение на проучването, четирима пациенти (2,1%) са прекратили участие поради нежелано събитие. През двойно-заслепения период, 13 (7,0%) от пациентите са изпитали поне една НЛР. Най-честите НЛР са повръщане $n = 3$ (1,6%) и диария $n = 2$ (1,1%). Една НЛР (диария) е наблюдавана в групата с ХБЗ. В отворения период 5,4% от пациентите (10/186) са изпитали поне една НЛР. Най-честата НЛР е намален апетит, което се съобщава от двама пациенти (1,1%). В двойно-заслепения период и в отворения период се съобщава за хиперкалиемия за един пациент във всеки период. Няма случаи на хипотония или виене на свят в двойно-заслепения период или в отворения период.

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

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

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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Хиперкалиемия
С неизвестна честота	Повишен серумен калий, Хипонатриемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Замайване, зависещо от позата замайване
Нечести	Синкоп, главоболие
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	



Нечести	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония, ортостатична хипотония
С неизвестна честота	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Гадене, диария
Хепато-билиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Ангиедем
С неизвестна честота	Булозен дерматит, обрив, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност и увреждане
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин
С неизвестна честота	Повишение на уреята в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Астения, умора

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се предприеме заместване с обемозаместващи и солеви разтвори. Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен чрез хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6% срещу 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан, и 19,0% от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$).

Употреба при възрастни

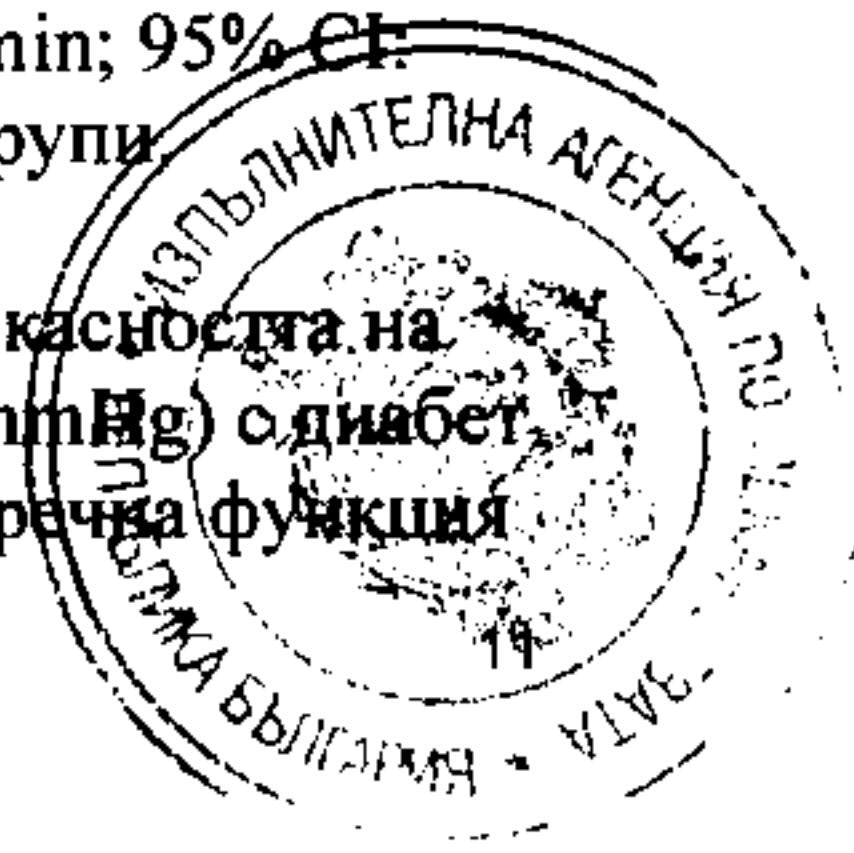
Приложението на Diovan при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките 2 часа, а най-ниски стойности на артериалното налягане се достигат в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен 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 Diovan 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 Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция.



(среден серумен креатинин=80 $\mu\text{mol/l}$). 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.

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

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

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

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

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

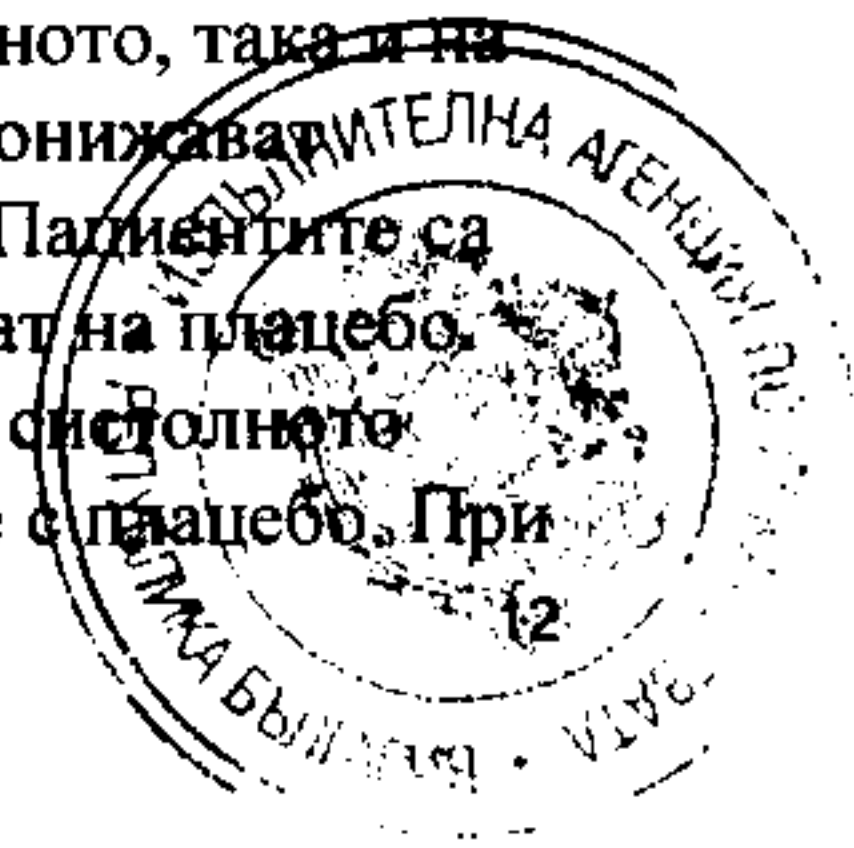
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен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

Хипертония (педиатрична популация)

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

Клиничен опит при деца на или над 6 годишна възраст

В едно клинично проучване, включващо 261 хипертензивни пациенти на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло <35 kg получават 10, 40 или 80 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза), а пациентите с тегло ≥ 35 kg получават 20, 80 или 160 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза). В края на втората седмица валсартан води до дозозависимо понижение както на систолното, така и на диастолното налягане. Трите дози валсартан (ниска, средна и висока) значимо понижават систолното налягане съответно с 8, 10 и 12 mm Hg спрямо изходните стойности. Пациентите са рандомизирани да продължат да приемат същите дози валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които продължават да приемат средна и висока доза валсартан систолното налягане е средно с 4 и 7 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 или еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с тегло ≥ 18 kg и < 35 kg приемат 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл, тези с тегло ≥ 35 kg и < 80 kg приемат 160 mg валсартан или 20 mg еналаприл, а тези с тегло ≥ 80 kg приемат 320 mg валсартан или 40 mg еналаприл. Понижението на систолното налягане е сравнимо между пациентите приемащи валсартан (15 mm Hg) и еналаприл (14 mm Hg) (p-стойност за не по-малка ефикасност $< 0,0001$). Подобни резултати се наблюдават и за диастолното артериално налягане, понижение с 9,1 mm Hg и с 8,5 mm Hg съответно с валсартан и с еналаприл.

В трето открито клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, подходящите пациенти (систолно АН ≥ 95 -ия перцентил според възрастта, пола и височината) приемат валсартан в продължение на 18 месеца, за да се оцени безопасността и поносимостта. От 150-те пациенти, участващи в проучването, 41 пациенти получават и друга антихипертензивна терапия. Началните и поддържащите дози са определени въз основа на телесното тегло на пациентите. Пациентите, тежащи ≥ 18 до < 35 kg, ≥ 35 до < 80 kg и ≥ 80 до < 160 kg получават 40 mg, 80 mg и 160 mg и дозите се титрират съответно до 80 mg, 160 mg и 320 mg след една седмица. Половината от включените пациенти (50,0%, n=75) имат ХБЗ, като 29,3% (44) от пациентите имат ХБЗ Стадий 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1,73m²) или Стадий 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73m²). Средното понижение в систолното артериално налягане е 14,9 mmHg при всички пациенти (изходно 133,5 mmHg), 18,4 mmHg при пациентите с ХБЗ (изходно 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg при пациентите без ХБЗ (изходно 135,1 mmHg). Процентът на пациентите, постигнали цялостен контрол върху АН (систолно и диастолно АН < 95 -ия перцентил) е леко по-висок в групата с ХБЗ (79,5%) в сравнение с групата без ХБЗ (72,2%).

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

Проведени са три клинични проучвания при 291 пациенти на възраст от 1 до 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 валсартан са свързани с по-голямо понижение на артериалното налягане.

Третото проучване е 6-седмично рандомизирано двойно-сляпо проучване за оценка на дозовия отговор на валсартан при 126 деца на възраст от 1 до 5 години с хипертония, със или без ХБЗ, рандомизирани на 0,25 mg/kg или 4 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 Diovan във всички подгрупи на педиатричната популация със сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след пресен миокарден инфаркт. Вижте точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2–4 часа при таблетките и 1-2 часа при пероралния разтвор. Средната абсолютна



бионаличност е 23% и 39% съответно при таблетките и пероралния разтвор. Системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на валсартан е около 1,7 пъти и 2,2 пъти по-голяма при разтвора, в сравнение с таблетките.

Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

Разпределение:

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

Биотрансформация:

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

Елиминиране:

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

Специални групи пациенти

Нарушена бъбречна функция

Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Поради тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 10 mL/min). Липсват данни за безопасна употреба при пациентите с креатининов клирънс < 10 mL/min) и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

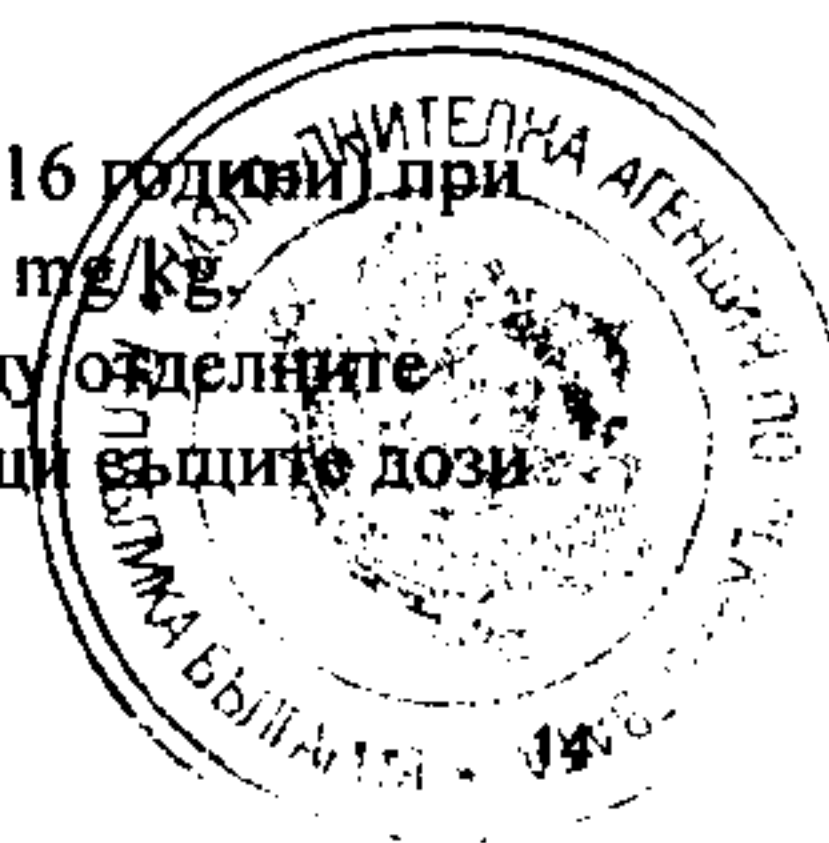
Валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и няма вероятност да бъде отстранен чрез диализа.

Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Diovan 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 (вижте информацията за Абсорбция в раздел 5.2)..



Нарушена бъбречна функция

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При плъхове 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 потомството (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 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 плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин. Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади плъхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирен фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са били подложени на лечение през първите 13 дни от живота им. Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, като понякога може да бъде удължен до 44 седмици след концепцията. Плъховете в проучването на валсартан при млади животни приемат валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да се изключат. Функционалното развитие на бъбрека е процес, който при хората продължава и през първата година от живота. Следователно, при деца на възраст <1 година не може да се изключи клинична значимост, докато при тези по-големи от 1 година предклиничните данни не показват никакви притеснения относно безопасността.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Метил парахидроксибензоат (E218)
Калиев сорбат
Полоксамер (188)
Лимонена киселина
Натриев цитрат
Изкуствен аромат на боровинка (538926 C)
Пропилен гликол (E1520)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 C.
Веднъж отворена бутилката може да се съхранява до 3 месеца при температура под 30 C.

6.5 Данни за опаковката

Бутилка 180 ml от тъмно стъкло тип III с бяла, защитена от деца полипропиленова капачка на винт, включително полиетиленов запечатващ диск и жълт или безцветен пръстен за защита от отваряне. Освен това опаковката съдържа един комплект за прилагане, включващ една 5 ml полипропиленова спринцовка за дозиране на перорални форми, един адаптор за бутилката и една 30 ml полипропиленова мерителна чашка.
Опаковка: 1 бутилка, съдържаща 160 ml перорален разтвор

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100328



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

Дата на първо разрешаване: 19.05.2010 г.

Дата на последно подновяване: 06.06.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04 април 2025 г.

