

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсаркон 160 mg филмирани таблетки

Valsarcon 160 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рза. №	20160321
Разрешение №	36/МВ/МР, 59857
Одобрение №	12-08-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (valsartan).

Помощни вещества с известно действие:

Една филмирана таблетка съдържа 96,00 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сиво-оранжеви, елипсовидни, със скосени ръбове, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, гравирани с "I" от едната страна и "75" от другата страна, с делителна черта, разделяща 7 и 5, с размери 17,6 mm x 7,6 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

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

Пресен миокарден инфаркт

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

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти, когато не могат да бъдат прилагани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) или като допълваща терапия към АСЕ инхибиторите, когато не могат да бъдат прилагани бета-блокери (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Препоръчваната доза Валсаркон е 80 mg един път дневно. Антихипертензивният ефект е ясно изразен след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. При пациенти, чиято артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде завишена до 160 mg и максимално до 320 mg.



Валсаркон може да бъде прилаган едновременно с други антихипертензивни лекарствени продукти. Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти.

Пресен миокарден инфаркт

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

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

Сърдечна недостатъчност

Препоръчваната начална доза на Валсаркон е 40 mg два пъти дневно. Покачването на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се осъществява през интервали от най-малко две седмици, до най-високата доза в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обсъди намаляване на дозата на включения в лечението диуретик. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е 320 mg в неколнократен прием. Валсартан може да бъде прилаган с други схеми за лечение на сърдечна недостатъчност. Независимо от това, не се препоръчва тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокер и валсартан (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Хора в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозировката при възрастни пациенти с креатининов клирънс >10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2). Едновременната употреба на Валсаркон с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR <60$ ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.3).

Захарен диабет

Едновременната употреба на Валсаркон с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

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



Педиатрична популация

Хипертония при деца

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години

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

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

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

Деца под 6-годишна възраст

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

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

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при 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, Валсаркон 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 Валсаркон 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

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

Начин на приложение

Валсартан може да се прилага независимо от приема на храна и да се приема с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), включително валсартан или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори) с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вижте точки 4.4 и 4.5).

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).

Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), включително валсартан или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори) с алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вижте точки 4.4 и 4.5).

Чернодробно увреждане

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

Пациенти с натриев и/или обем дефицит

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

Стеноза на бъбречната артерия

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

Краткосрочно приложение на Валсаркон 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).

Бъбречна трансплантация

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

Първичен хипералдостеронизъм

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

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Бременност

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



Анамнеза за ангиоедем

Ангиоедем, включително подуване на ларинкса и глотиса, предизвикващо обструкция и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика са докладвани при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти са имали в миналото ангиоедем с други лекарства, включително ACE инхибитори. Валсартан трябва веднага да се преустанови при пациенти, които развиват ангиоедем и да не се започва лечение с валсартан отново.

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

Има съобщения за хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) при чувствителни индивиди, особено при комбиниране на лекарствени продукти, които повлияват тази система. Особено внимание се изисква при едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), включително валсартан с други лекарствени продукти, които блокират ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), каквито са ACE инхибиторите или алискирен (вижте точки 4.3 и 5.1).

Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), какъвто е валсартан или ACE инхибитори с алискирен при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) е противопоказано (вижте точки 4.3 и 4.5). Ако терапията с двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система се счита за крайно необходима, тя трябва да се провежда при стриктен лекарски контрол и проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт (вижте точка 6.1).

Пресен миокарден инфаркт

Комбинацията на каптоприл и валсартан не показва допълнителна клинична полза, напротив, рискът от нежелани реакции се повишава в сравнение със съответните терапии (вж. точки 4.2 и 5.1). Поради това не се препоръчва комбинацията на валсартан и ACE инхибитор. Необходимо е да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти след миокарден инфаркт. Оценката на пациентите след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

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

Сърдечна недостатъчност

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

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



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

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

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

Педиатрична популация

Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$ и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс $>30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.2 и 5.2). Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с валсартан, особено когато валсартан се прилага при наличие на други състояния (температура, дехидратация), които могат да предизвикат нарушение на бъбречната функция. Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), включително валсартан или на АСЕ инхибитори с алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вижте точки 4.3 и 4.5).

Нарушена чернодробна функция

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

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Двойна блокада на ренин-ангиотензиновата система (RAS) с ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), АСЕ инхибитори, или алискирен

Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), включително валсартан или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) с алискирен е противопоказано при пациентите със захарен диабет и пациенти с бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вижте точка 4.3 и 4.4). 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 с:

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба с АСЕ инхибитори. Поради липсата на опит от едновременна употреба на валсартан и литий тази комбинация не се препоръчва. Препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

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 да се проследяват на плазмените нива на калий.

Особено внимание се изисква при едновременна употреба с:

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

Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти 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

Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на транспортерите за чернодробно захващане OATP1B1/OATP1B3 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на транспортерите за захващане (например рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксията транспортер (например ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Повишено внимание трябва, когато при започване или приключване на такава комбинирана терапия с посочените лекарствени продукти.

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 антагонисти (AIIARs) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs 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 могат да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти, подобен риск може да съществува при тях.



клас лекарства. Освен в случай че терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия. Известно е, че експозицията на терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти 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 ангиотензин II рецепторни антагонисти след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, 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 валсартан 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 (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 понякога да настъпят замаяност и умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания при 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 системно-органната класификация.

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

Много чести (>1/10)

Чести (>1/100 до <1/10)

Нечести (>1/1 000 до <1/100)

Редки (>1/10 000 до <1/1 000)

Много редки (<1/10 000), включително отделни съобщения.

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

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

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



• Хипертония

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

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години. С изключение на изолирани случаи на стомашно-чревни нарушения (като 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 18 години и тези, съобщени преди това при възрастни пациенти. Оценката на невро-когнитивните 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 валсартан в продължение на една година.

В едно двойно-сляпо, рандомизирано проучване при 90 деца на възраст от 1 до 6 години, което е продължено като едногодишно отворено проучване, са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансаминази. Случаите са наблюдавани в популация със значими съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с употребата на валсартан не е установена.



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

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

Профилът на безопасност, наблюдаван при контролирани клинични проучвания при 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 след миокарден инфаркт и/или при пациенти със сърдечна недостатъчност, са изброени по-долу:

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

Система/орган	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперкалиемия	Повишен серумен калий
Нарушения на нервната система	Замайване, зависещо от позата замайване	Синкоп, главоболие	
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност	
Съдови нарушения	Хипотония, ортостатична хипотония		Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, диария	
Хепато-билиарни нарушения			Повишение на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Ангиедем	Булозен дерматит, обрив, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия



Нарушения на бъбреците и нирочните пътища	Бъбречна недостатъчност и увреждане	Остро бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин	Повишение на уреята в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		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 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 (AT II) антагонист. Той действа селективно върху AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT₁ рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT₂ рецептори, което изглежда да противодейства на ефекта на AT₁ рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT₁ рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT₁ рецептора, отколкото към AT₂ рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира ACE (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху ACE и не засилват действието на брадикинин или субстанция P, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с ACE инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с ACE инхибитор (2,6% срещу 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор, валсартан е бил ефективен в намаляване на честотата на кашляне.



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 ($P < 0,05$).

Валсартан 40 mg филмирани таблетки

Пресен миокарден инфаркт

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

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

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

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболяемостта, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от проучваното лечение смъртността е по-ниска в групата на пациентите, лекувани с бета-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 проучване на валсартан, сравнен с плацебо върху болестността и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност с NYHA клас II (62%), III (36%) и IV (2%), получаващи обичайна терапия с левокамерна ФИ $< 40\%$ и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) $> 2,9$ cm/m². Основната терапия включва АСЕ инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери. Средната продължителност на проследяването е приблизително две години.

Средната дневна доза на валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта), съставна смъртност (време до първото болестно събитие), дефинирана като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилататорни средства за четири или повече часа без



хоспитализация. Общата смъртност е подобна в групите ($p=NS$) с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4 %). Първичната полза е 27,5% (95% CI: 17 до 37%) намаляване на риска за времето на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи в полза на плацебо (съставната смъртност и заболяемостта е 21,9 % с плацебо спрямо 25,4 % в групата с валсартан), са наблюдавани при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокатор и валсартан. В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор ($n=366$), ползите при заболяемостта са по-големи. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена с валсартан в сравнение с плацебо, с 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо), а съставната смъртност и риска за заболяемост са значително намалени с 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 с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът за заболяемост са значително намалени с 18,3% (95% CI: 8% to 28%) при валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

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

Валсартан 80 mg/160 mg филмирани таблетки

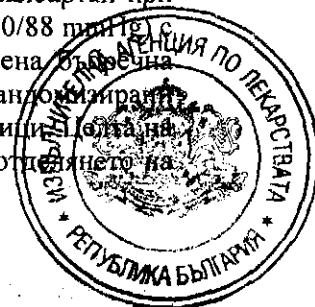
Хипертония

Прилагането на валсартан при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане, без да влияе върху сърдечната честота.

При повечето пациенти след прилагане на единична перорална доза, антихипертензивния ефект настъпва до два часа, а пикът на понижаване на кръвното налягане настъпва до 4-6 часа. Антихипертензивен ефект продължава над 24 часа след приема. При многократно приложение, антихипертензивния ефект се наблюдава в рамките на 2 седмици, а максималните ефекти се постигат в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на продължителна терапия. При комбинация с хидрохлоротиазид се постига значително понижаване на кръвното налягане. Внезапното спиране на лечението с валсартан не се свързва с ребаунд хипертония или други нежелани реакции.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 и микроалбуминурия е доказано, че валсартан намалява екскрецията на албумин. При проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) показва, че има понижено отделяне на албумин в урината при прием на валсартан (80-160 мг/ден) спрямо амлодипин (5-10 мг/ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже), с микроалбуминурия (валсартан: 58 µg/мин; амлодипин: 55,4 µg/мин), с нормално или високо кръвно налягане и със запазена бъбречна функция (на креатинина в кръвта <120 µmol/l). На 24-тата седмица, отделянето на албумин в урината е намалено ($p < 0,001$) с 42% (-24,2 µg/мин; 95% CI: -40,4 до -19,1) при прием на валсартан и с около 3% (-1,7 µg/мин; 95% CI: - 5,6 до 14,9) при прием на амлодипин, независимо от същите темпове на намаляване на кръвното налягане в двете групи.

Проучването Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) доказва ефективността на валсартан при намаляване на понижено отделяне на албумин при 391 пациенти с хипертония (150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средно = 102 µg/мин; 20 – 700 µg/мин) и запазена бъбречна функция (средните стойности на креатинина = 80 µmol/l). Пациентите са били рандомизирани на една от 3 дози на валсартан (160, 320 и 640 mg/ден) в продължение на 30 седмици. Основната цел на проучването е да се определи оптималната доза на валсартан за понижаване на отделянето на



албумин в урината при пациенти с хипертония и диабет тип 2. Към 30-та седмица, процентната промяна в пониженото отделяне на албумин в урината е била значително намалена с 36 % спрямо изходните стойности с валсартан 160 mg (95% доверителен интервал: от 22 до 47%), и с 44% с валсартан 320 mg (95% доверителен интервал: от 31 до 54%). Изводът е, че приема на 160 - 320 mg валсартан, води до клинично значимо понижаване на отделяне на албумин в урината при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Пресен миокарден инфаркт

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

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

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

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

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично проучване на валсартан, сравнен с плацебо върху болестността и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност с NYHA клас II (62%), III (36%) и IV (2%), получаващи обичайна терапия с левокамерна ФИ <40% и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) >2,9 cm/m². Основната терапия включва ACE инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери. Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза на валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта), съставна смъртност (болестност от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие), дефинирана като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилаторни средства за четири или повече часа без хоспитализация). Общата смъртност е подобна в групите (p=NS) с валсартан (19,7%) и плацебо.



(19,4 %). Първичната полза е 27,5% (95% CI: 17 до 37%) намаляване на риска за времето на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи в полза на плацебо (съставната смъртност и заболяемостта е 21,9 % с плацебо спрямо 25,4 % в групата с валсартан), са наблюдавани при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокер и валсартан. В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор (n=366), ползите при заболяемостта са по-големи. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена с валсартан в сравнение с плацебо, с 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо), а съставната смъртност и риска за заболяемост са значително намалени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо).

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

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

Валсартан 40 mg, 80 mg и 160 mg филмирани таблетки

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. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на четири рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 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.

В едно друго клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 18 години определени пациенти са рандомизирани да приемат валсартан или еналаприл в продължение на 12 седмици. 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.

Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст

Проведени са две клинични проучвания при пациенти на възраст от 1 до 6 години съответно с 90 и 75 пациенти. В проучванията не са включени деца под 1 година. В първото проучване ефикасността на валсартан е доказана спрямо плацебо, но не е демонстриран дозозависим клиничен отговор. Във второто проучване по-високите дози на валсартан са свързани с по-голямо понижение на артериалното налягане, но тенденцията за дозозависим клиничен отговор не постига статистическа значимост и разликата спрямо лечението с плацебо е несигнификантна. Поради тези несъответствия валсартан не се препоръчва за употреба в тази възрастова група (вж. точка 4.8). Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Валсаркон във всички подгрупи на педиатричната популация със сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след пресен миокарден инфаркт. Вижте точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа при таблетки. Средната абсолютна бионаличност е 23% при таблетки. 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 състояние на насищане след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан е в голяма степен свързан със серумните протеини (94-97%), предимно със серумния албумин.

Биотрансформация:

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

Елиминиране:

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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.

Валсартан 40 mg / 80 mg / 160 mg филмирани таблетки

При пациенти със сърдечна недостатъчност

Средното време за достигане на пикови концентрации и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези, наблюдавани при здрави доброволци. AUC и C_{max} стойностите на валсартан са почти пропорционални с повишаване на дозата на клиничния дозов интервал (40 до 60 mg два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/час. Възрастта не засяга привидният клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост.

Нарушена бъбречна функция

Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Поради тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 10 ml/min). Липсват данни за безопасна употреба при пациентите с креатининов клирънс < 10 ml/min) и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 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. Валсартан не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

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

Нарушена бъбречна функция

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg). При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при 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/kg/ден (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозети в подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинини. 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 10-3 5% 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 конципицията. Плъховете в ювенилното проучване на валсартан приемат валсартан до 70-ти ден.



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

Ядро на таблетката:

Състав на гранулата:

Целулоза, микрокристална (PH-101)

Лактоза монохидрат

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Кросповидон (Type B)

Хипромелоза (5cPs)

Натриев лаурилсулфат

Състав извън гранулата:

Целулоза, микрокристална (PH-112)

Кросповидон (Type B)

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Талк

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Готово за употреба филмово покритие (Жълт цвят)

Хипромелоза 6cPs (E 464)

Титанов диоксид E (171)

Жълт железен оксид E (172)

Макрогол 8000

Червен железен оксид E (172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Валсаркон 160 mg филмирани таблетки се предлагат в PVC/PE/PVdC – алуминиеви блистери.

Един блистер съдържа 10 филмирани таблетки.

Всяка картонена опаковка съдържа 3 блистера с общо 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов“ № 44 ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160321

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

Дата на първо разрешаване: 03/11/2016
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2021

