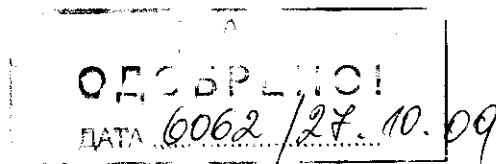


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nortivan 40 mg филмирани таблетки
Nortivan 80 mg филмирани таблетки
Nortivan 160 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg, 80 mg или 160 mg валсартан (*valsartan*).

Помощни вещества: Всяка филмирана таблетка Nortivan 40 mg съдържа 21.11 mg лактоза монохидрат и 0.126 mg лецитин (съдържа соево масло)

Всяка филмирана таблетка Nortivan 80 mg съдържа 42.22 mg лактоза монохидрат и 0.252 mg лецитин (съдържа соево масло)

Всяка филмирана таблетка Nortivan 160 mg съдържа 84.44 mg лактоза монохидрат и 0.504 mg лецитин (съдържа соево масло)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Nortivan 40 mg таблетки: Жълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 9 x 4.5 mm, с делителна черта от едната страна и надпис "V" от другата.

Nortivan 80 mg таблетки: Розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8 mm, с делителна черта от двете страни и надпис "V" от едната.

Nortivan 160 mg таблетки: Жълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 15 x 6.5 mm, с делителна черта от едната страна и надпис "V" от другата.

Таблетката може да разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония

Пресен инфаркт на миокарда

Nortivan е показан за подобряване на преживяемостта след пресен инфаркт на миокарда (12 часа – 10 дни) при клинично стабилни пациенти с признаци, симптоми или радиологични данни за левокамерна недостатъчност и/или левокамерна систолната дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

Таблетките трябва да се поглъщат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода)

Таблетката може да се приема с или без храна.

Хипертония

Препоръчителната доза на Nortivan при повечето пациенти е 80 mg един път дневно. Значим антихипертензивен ефект се проявява в рамките на 2 седмици, а максимален ефект се



наблюдава след 4 седмици. При пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде завишена до 160 mg. По-нататъшно понижение на артериалното налягане може да се постигне като се добави тиазиден диуретик.

Nortivan може да бъде прилаган заедно с други антихипертензивни лекарствени средства.

Употреба при пациенти над 75-годишна възраст:

Препоръчва се по-ниска начална доза от 40 mg един път дневно.

Употреба при бъбречно увреждане:

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (т.е. креатининов клирънс 20-50 ml/min) не се изисква корекция на началната доза. Валсартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3.)

Употреба при пациенти с намален вътресъдов обем:

При пациенти с намален вътресъдов обем (напр. при лечение с високи дози диуретици, чиито дози не могат да бъдат намалени) се препоръчва начална доза от 40 mg.

Употреба при пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане:

Лечението трябва да започне с доза от 40 mg един път дневно. Дневната доза не трябва да надвишава 80 mg. Nortivan не трябва да се приема от пациенти с тежко чернодробно увреждане, цироза или билиарна обструкция (вж. точка 4.3).

Употреба при деца и юноши:

Не се препоръчва употребата на валсартан при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пресен инфаркт на миокарда

Лечението може да започне 12 часа след миокарден инфаркт при клинично стабилни пациенти. След начална доза от 20 mg два пъти дневно, през следващите няколко седмици, лечението трябва постепенно да се увеличи до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно. Началната доза се осигурява от чрез 40 mg делими таблетки.

Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Обикновено се препоръчва да достигнат дози от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението и максималната доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При изява 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 постинфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Едновременната му употреба с АСЕ-инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Оценката на пациентите след инфаркт на миокарда винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Употреба при бъбречно увреждане:

При пациенти след миокарден инфаркт и с леко до средно-тежко бъбречно увреждане не се изисква корекция на дозата. Понастоящем няма налични данни за употребата при пациенти след миокарден инфаркт и с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <10 ml/min). Поради това, Nortivan не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Употреба при пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане:



Дози, по-високи от 80 mg два пъти дневно могат да бъдат прилагани само ако се прецени, че ползата превишава възможния риск от повишената доза валсартан. Пациентите с тежко чернодробно увреждане, цироза или билиарна обструкция не трябва да приемат Nortivan (вж. точка 4.3).

Употреба при деца и юноши:

Не се препоръчва употребата на валсартан при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към валсартан, соево масло, фъстъчено масло или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <10 ml/min) и пациенти провеждащи хемодиализа.

2-ри и 3-ти триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)

Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-пестящи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), трябва да се осъществява с повишено внимание и с често мониториране на стойностите на калий.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

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

Стеноза на бъбречна артерия

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек, безопасната употреба на валсартан не е установена.

Краткосрочно приложение на валсартан при дванадесет пациента с реновасална хипертония, вторична при едностранна стеноза на бъбречната артерия, не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на урея в кръвта (BUN). Независимо от това, като мярка на безопасност се препоръчва проследяване при пациентите с едностранна стеноза на бъбречната артерия, тъй като при тях другите лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, могат да покачат стойностите на уреята и серумния креатинин.

Бъбречна трансплантация

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

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система е засегната от първично заболяване.

Аортна и митрална стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия



Както при всички вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане с креатининов клирънс > 10 ml/min.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане без холестаза, валсартан трябва да се прилага предпазливо. Дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

Пресен инфаркт на миокарда

Едновременната употреба на каптоприл и валсартан не е показала допълнителна клинична полза, вместо това рискът от нежелани реакции се повишава в сравнение с лечението със съответните лекарствени продукти поотделно (вж. точки 5.1 и 4.8). Следователно, едновременната употреба на тези продукти не се препоръчва.

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

Употребата на валсартан при пациенти след инфаркт на миокарда често води до известно понижаване на артериалното налягане, но ако се спазват инструкциите за дозиране, обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не е показала клинична полза (вж. 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции и следователно не се препоръчва.

Употребата на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до известно понижаване на артериалното налягане, но ако се спазват инструкциите за дозиране, преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не се налага. Необходимо е особено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (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. Тъй като валсартан е ангиотензин II рецепторен блокатор, той има инхибиторен ефект върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система и по тази причина не може да се изключи, че употребата на валсартан е възможно да бъде свързана с влошаване на бъбречната функция.

Бременност

По време на бременността не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторните инхибитори (AIIAs). При пациентки, които планират да забременеят, лечението трябва да бъде сменено с алтернативни антихипертензивни терапии, които имат доказан профил на безопасност по време на бременност, освен ако не се прецени, че продължаване на терапията с AIIAs е жизненоважно. При установяване на бременност, лечението с AIIAs трябва да бъде прекратено незабавно и ако е удачно да се започне алтернативна терапия. (вж. точки 4.3 и 4.6).

Галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.



Лецитин

Това лекарство не трябва да се използва, ако пациента има свръхчувствителност към фъстъци или соя.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-пестящи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.) трябва да се осъществява с повишено внимание и с често мониториране на стойностите на калий.

Други антихипертензивни продукти могат да засилят антихипертензивното действие на валсартан.

Комбиниране с НСПВС: когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3g/дневно) и неселективни НСПВС), може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект.

Както при всички ACE-инхибитори, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност за развитие на остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестваща влошена бъбречна функция. Тази комбинация трябва да се използва с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция както след започване, така и по време на комбинираното лечение.

Обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсичност са съобщени по време на едновременна употреба с ACE инхибитори. Има ограничен опит по отношение на едновременната употреба на валсартан и литий. При едновременна употреба на двата продукта се препоръчва мониториране на серумните литиеви концентрации.

Не са установени клинично значими взаимодействия със следващите лекарствени продукти, често използвани при лечение на пациенти с хипертония: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин и глибенкламид.

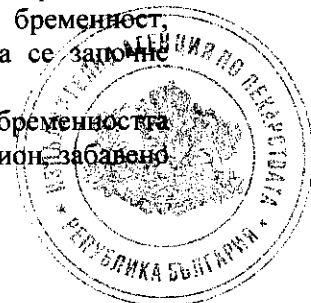
Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Бременност и кърмене

Употребата на ангиотензин II рецепторни инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни инхибитори е противопоказана през 2-рия и 3-тия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за възникване на тератогенен ефект след употреба на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това, не може да се изключи слабо повишение на риска. Макар да няма данни от контролирани епидемиологични проучвания относно риска при ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIAs), подобен риск съществува при този клас лекарства. При пациентки, които планират да забременеят, лечението трябва да бъде сменено с алтернативни антихипертензивни терапии, които имат доказан профил на безопасност по време на бременност, освен ако не се прецени, че продължаване на терапията с АРБ е жизненоважно. При установяване на бременност, лечението с AIIAs трябва да бъде прекратено незабавно и ако е удачно да се започне алтернативна терапия.

Установено е, че терапията с AIIAs през втория и третия триместър от бременността причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено



изграждане на черепните кости) и токсични прояви при новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. също 5.3)

Ако все пак през втория триместър на бременността са приемани AIIIRAs, препоръчително е да се направи ултразвуково изследване на бъбреците и черепа на плода.

Бебета, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за възможна хипотония.

Няма данни относно екскрецията на валсартан в кърмата при хора. Валсартан се екскретира в кърмата на плъхове. Кърмещите жени не трябва да кърмят докато приемат валсартан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания относно ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини могат да се изявят ортостатична хипотония, замаяност и отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания при пациенти с хипертония общата честота на нежелани реакции е сравнима с тази при плацебо. Честотата на нежелани реакции не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така не показва връзка с пола, възрастта или расата.

Нежеланите реакции съобщени в клиничните проучвания при пациенти с хипертония, независимо от причинната им връзка с валсартан и възникващи по-често с валсартан, отколкото с плацебо, както и нежеланите лекарствени реакции от отделни съобщения са представени по-долу според системно-органи класове.

Профилът на безопасност на валсартан при пациенти след инфаркт на миокарда е в съгласие с фармакологичния профил на лекарството и е свързан основно с подлежащото заболяване. В таблицата по-долу са включени нефатални сериозни нежелани реакции с предполагаема взаимовръзка с проучваното лекарство, наблюдавани в проучването VALIANT с честота $\geq 0.1\%$.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани с честота по-голяма от 1% и изявяващи се по-често с валсартан отколкото с плацебо, също са включени в таблицата по-долу.

Честотата се дефинира като:

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)

Сърдечни нарушения

Нечести: Сърдечна недостатъчност *

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: Тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система

Чести: Звисещо от позата замаяване[#]

Нечести: Синкоп*.

Редки: Замаяване^{##}, невралгия.

Много редки: Главоболие^{##}, леки и преходни нарушения на вкуса.



Нарушения на очите

Нечести: Конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Световъртеж.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Кашлица, епистаксис.

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Диария, коремна болка.

Много редки: Гадене^{##}.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: Влошаване на бъбречната функция^{**##}, остра бъбречна недостатъчност^{**}, бъбречна недостатъчност ^{**}

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: Ангионевротичен оток^{**}, обрив, сърбеж.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Болки в гърба, мускулни крампи, миалгия, артрит.

Много редки: Артралгия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Хиперкалиемия^{*#}.

Инфекции и инфестации

Чести: Вирусни инфекции.

Нечести: Инфекции на горните дихателни пътища, фарингити, синусити.

Много редки: Гастроентерити, ринити.

Съдови нарушения

Чести: Ортостатична хипотония[#].

Нечести: Хипотония ^{**#}.

Редки: Васкулит.

Много редки: Кръвоизлив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Умора, астения, оток.

Нарушения на имунната система

Редки: Свръхчувствителност, включваща серумна болест.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Отклонения в чернодробната функция

Психични нарушения

Нечести: Депресия, безсъние, намалено либидо.

* съобщени в индикацията за пациенти след инфаркт на миокарда.

съобщени в индикацията за сърдечна недостатъчност.

** съобщени като нечести в индикацията за пациенти след инфаркт на миокарда.

съобщени с по-висока честота в индикацията за сърдечна недостатъчност (чести: замаяване,

бъбречно увреждане, хипотония; нечести: главоболие, гадене).



В проучването VALIANT са регистрирани детайлно четири типа нежелани реакции: хипотония, бъбречна дисфункция, кашлица и ангионевротичен оток. Предварително определените нежелани реакции, които най-често водят до трайно преустановяване на лечението с изследваното лекарство, са били хипотония: 1,8 % от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, съобщават за тази реакция, сравнени с 1,4 % от пациентите, лекувани с валсартан, и 0,8 % лекувани с каптоприл. Бъбречна дисфункция е наблюдавана най-рядко при пациентите лекувани с каптоприл, а кашлица е наблюдавана най-рядко при пациентите лекувани с валсартан. Не се установяват различия по отношение на ангионевротичен оток.

Процента на трайно преустановяване на лечението по повод нежелани реакции е 5,8 % при валсартан-лекуваните пациенти, 7,7 % при каптоприл-лекуваните пациенти и 9,0 % при пациентите лекувани с валсартан и каптоприл.

Лабораторни данни

Нечесто, валсартан може да бъде свързан с намаляване на стойностите на хемоглобин и хематокрит. В контролирани клинични проучвания, 0,8 % и 0,4 % от пациентите получаващи валсартан показват значително намаление (> 20 %) на стойностите на хемоглобин и хематокрит съответно. За сравнение, 0,1 % от пациентите получаващи плацебо показват намаление на хемоглобина и хематокрита.

Неутропения се наблюдава при 1,9 % от пациентите лекувани с валсартан спрямо 1,6 % от пациентите лекувани с АСЕ инхибитор, напр. еналаприл 20 mg или лизиноприл 10 mg или 20 mg спрямо 0,8 % от получаващите плацебо.

В контролирани клинични проучвания, значимо покачване на серумния креатинин, калий и общ билирубин са наблюдавани, съответно при 0,8 %, 4,4 % и 6 % от пациентите лекувани с валсартан спрямо 1,6 %, 6,4 % и 12,9 % от тези лекувани с АСЕ инхибитор съответно.

При пациенти след инфаркт на миокарда, удвояване на серумния креатинин се наблюдава при 4,2 % от лекуваните с валсартан, при 4,8 % от пациентите лекувани с валсартан + каптоприл и 3,4 % от лекуваните с каптоприл.

При пациентите със сърдечна недостатъчност, покачване на серумния креатинин по-голямо от 50 % се наблюдава при 3,9 % от пациентите лекувани с валсартан в сравнение с 0,9 % от приемащите плацебо. Сред тези пациенти, по-голямо от 20 % покачване на серумния калий се наблюдава при 10 % от лекуваните с валсартан в сравнение с 5,1 % от получаващите плацебо.

В проучвания за сърдечна недостатъчност, повече от 50 % покачване на кръвен уреен азот (BUN) е наблюдавано при 16,6 % от пациентите лекувани с валсартан в сравнение с 6,3 % от получаващите плацебо.

Съобщава се за редки случаи на завишаване на стойностите на чернодробните показатели при пациенти с хипертония лекувани с валсартан.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да доведе до явна хипотония, която от своя страна може да предизвика нарушения в съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Лечението зависи от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите. От първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус.

Пациентът винаги трябва да получи достатъчно количество активен въглен.



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

Валсартан не се елиминира посредством диализа, тъй като стабилно се свързва с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти, самостоятелни, АТС код: C09C A03

Активният хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) е ангиотензин II, който се образува от ангиотензин I посредством ангиотензин конвертиращия ензим (ACE). Ангиотензин II се свързва със специфични рецептори разположени в клетъчните мембрани на различни тъкани. Той притежава множество физиологични ефекти, включващи в частност както директна, така и индиректна намеса в регулацията на артериалното налягане. Като мощен вазоконстриктор ангиотензин II упражнява директен пресорен отговор. В допълнение, подпомага задръжка на натрий и стимулацията на секрецията на алдостерон.

Валсартан е перорално активен специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той въздейства селективно върху AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените нива на ангиотензин II в резултат на AT₁ рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT₂ рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на AT₁ рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT₁ рецептора и има значително (около 20,000 пъти) по-голям афинитет към AT₁ рецептора, отколкото към AT₂ рецептора.

Валсартан не инхибира ACE, известна и като кининаза II, която превръща Ang I в Ang II и разгражда брадикинина. Не би следвало да се очаква потенциране на брадикинин-свързаните страничните ефекти. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с ACE инхибитор, излявата на суха кашлица е значимо ($P < 0,05$) по-малка при пациентите лекувани с валсартан отколкото при тези лекувани с ACE инхибитор (2,6 % спрямо 7,9 %, съответно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор, 19,5 % от проучваните лица получаващи валсартан и 19 % от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица сравнено с 68,5 % от лицата лекувани с ACE инхибитор ($P < 0,05$). 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.

Хипертония

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

При повечето пациенти, след еднократен прием, началото на антихипертензивното действие се проявява в рамките на 2 часа, а максималното понижение на артериалното налягане се постига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При промяна на дозата, максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Значима допълнителна редукция на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлортиазид.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или други нежелани клинични реакции.

Пресен инфаркт на миокарда

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) е рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14,703 пациенти с остър инфаркт на миокарда и



признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (изявена като фракция на изтласкване ≤ 40 % чрез радионуклидна вентрикулография или ≤ 35 % чрез ехокардиография или вентрикуларна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двата в периода от 12 час до 10 ден след началото на симптомите за миокарден инфаркт. Средният период на лечение е две години.

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 %). Едновременната употреба на каптоприл и валсартан не добавя допълнителни ползи спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност в зависимост от възрастта, пола, расата, предишни терапии преди появата на миокарден инфаркт или подлежащо заболяване. Валсартан е ефективен и в удължаване на времето до, и в редуциране на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, реанимиран сърдечен арест и нефатален инсулт.

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

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично проучване на валсартан сравнен с плацебо върху болестността и смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност с NYHA class II (62 %), III (36 %) и IV (2 %), получаващи обичайна терапия с левокамерна ФИ (LVEF) <40 % и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) $>2,9$ cm/m². Основната терапия включва ACE инхибитори (93 %), диуретици (86 %), дигоксин (67 %) и бета-блокери (36 %). Средната продължителност на проследяване 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 смъртта) и болестност от сърдечна недостатъчност (времето до първия болестен инцидент) дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилаторни лекарства за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е подобна в групите с валсартан и плацебо. Болестността е значително намалена с 13,2 % в групата с валсартан в сравнение с групата с плацебо (28,8 % спрямо 32,1 %). Първичната полза е 27,5 % редукция на риска за време до първата хоспитализация по повод прояви на сърдечна недостатъчност (13,9 % спрямо 18,5 %). Резултатите, които подкрепят плацебо се наблюдават при пациентите получаващи тройната комбинация от ACE инхибитор, бета-блокери и валсартан.

Ползите са по-големи за пациентите, които не получават нито ACE инхибитор, нито бета-блокери. При пациенти не получаващи ACE инхибитор, болестността е намалена значимо с 44 % (24,9 % спрямо 42,5 %) и рискът за времето до първа хоспитализация по повод прояви на сърдечна недостатъчност е значимо намален с 53 % (13,0 % спрямо 26,5 %) с валсартан в сравнение с плацебо.

В общата популация на Val-HeFT, пациентите лекувани с валсартан показват, в сравнение с плацебо, значимо подобрене 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 от Актавис Исландия 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на валсартан след перорално приложение е бърза, въпреки че абсорбираното количество широко варира. Средната абсолютна бионаличност на валсартан е 23 %. Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа).

Фармакокинетиката на валсартан е линейна в изследвания дозов интервал. Няма промяна кинетиката на валсартан при повтарящо се приложение и има малка акумулация, при еднократно дневно дозиране. Плазмените концентрации са сходни при мъже и жени.

Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97 %), основно със серумния албумин. Обемът на разпределение в steady state е около 17 литра. Плазменият клирънс е сравнително бавен (около 2 l/час) в сравнение с чернодробния кръвоток (около 30 l/час). Валсартан се елиминира основно като непроменено съединение чрез жлъчката и урината. При нормално ниво на гломерулна филтрация (120 ml/мин), бъбречният клирънс е отговорен за около 30 % от общия плазмен клирънс. В плазмата е установен хидрокси метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10 % от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен. След перорален прием 83 % се екскретира с фекалиите и 13 % с урината, основно като непроменено съединение.

Когато валсартан се приема с храна, зоната под кривата на плазмената концентрация (AUC) на валсартан намалява с 48 %, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите след нахранване и на гладно. Тази редуция на AUC, обаче, не се свързва с клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект.

Средното време за достигане на пикови концентрации и времето на полуживот при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези наблюдавани при здрави доброволци. Стойностите на AUC и C_{max} на валсартан са почти пропорционални на увеличаването на дозата над клиничния дозов интервал (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Реалният клирънс на валсартан след перорален прием е около 4,5 l/час. Възрастта не повлиява реалния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Специални групи пациенти:

Напреднала възраст

При някои пациенти в напреднала възраст е наблюдавано по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с млади пациенти. Затова при пациенти в напреднала възраст се препоръчва по-ниска начална доза (40 mg).

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. По тази причина не се налага коригиране на дозировката при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20-50 ml/мин). Поради недостатъчни данни за употреба на валсартан от пациенти със средно тежки увреждания на бъбречната функция, се препоръчва начална доза от 40 mg. Не са провеждани проучвания при пациенти провеждащи диализа. Трябва да се подчертае, че валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и няма вероятност да бъде отстранен чрез диализа.

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично проучване с пациенти с леко (n=6) до средно-тежко (n=5) чернодробно увреждане, експозицията на валсартан е увеличена приблизително 2-кратно в сравнение със



зdravi доброволци. Няма данни относно употребата на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

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, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

В предклинични проучвания за безопасност, високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) при плъхове предизвикват намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и доказателства за промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). При мармозети в подобни дози, промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишените уреята и креатинин.

И при двата вида също се наблюдава хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, който води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

Няма доказателства за мутагенност, кластогенност и карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Повидон K29-K32
Талк
Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид

Филмиращо покритие

Поливинилов алкохол
Макрогол 3350
Талк
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)
Титанов диоксид (E171)

Nortivan 40 mg, 80 mg и 160 mg съдържа жълт железен оксид (E172)
Nortivan 80 mg и 160 mg съдържа също червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца за таблетките опаковани в PVC/PE/PVDC-Al блистери и полиетиленови контейнери

6.4 Специални условия на съхранение



6.4 Специални условия на съхранение

PVC/PE/PVDC-Al блистери: Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Полиетиленови контейнери: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC-Al блистер.

Опаковки: 7, 14, 28, 56, 98 и 280 филмирани таблетки

Полиетиленови контейнери (securitainer, PE).

Опаковки: 7, 14, 28, 56, 98 и 280 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

Győmrői út 19-21.

1103 Budapest

Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

40 mg: П-2767/11.08.2008

80 mg: П-2768/11.08.2008

160 mg: П-2769/11.08.2008

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

