

ОДОБРЕН

ДАТА: 11-6043/22.10.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсол 160 mg филмирани таблетки
Valsol 160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа съответно 160 mg валсартан.
Помощни вещества: лактоза – 2,16 mg, сорбитол – 18,50 mg, натрий – 0,63 mg (0,03 mmol)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Валсол 160 mg филмирани таблетки: цилиндрични, обвити, с делителна черта от едната страна, тъмножълти филмирани таблетки.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония. След прекаран наскоро инфаркт на миокарда

Лечение на клинично стабилни пациенти със симптоматична хронична сърдечна недостатъчност или с асимптоматична левокамерна систолна дисфункция след прекаран наскоро (12 часа до 10 дни) инфаркт на миокарда (вж. точки 4.4 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, ако не могат да се прилагат ACE инхибитори, или като допълнение към ACE инхибитор, когато не могат да се използват бета-блокери (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорална употреба.

Хипертония

Препоръчаната доза е 80 mg валсартан веднъж дневно. Максималният ефект на понижаване на кръвното налягане се наблюдава след 4 седмици. При някои пациенти, при които кръвното налягане не може да се контролира в достатъчна степен, дозата може да се увеличи до 160 mg.

Валсол може да се прилага и с други антихипертонични средства. Прилагане в допълнение на диуретик, например хидрохлоротиазид, намалява още повече кръвното налягане при пациентите.



След прекаран наскоро инфаркт на миокарда

При клинично стабилизирани пациенти лечението може да започне още на 12-ия час след инфаркт на миокарда. След начална доза от 20 mg два пъти дневно, дозата на валсартан може да се увеличи постепенно и последователно през следващите седмици до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно. Началната доза се предлага като делима филмирана таблетка от 40 mg.

Максималната целева доза е 160 mg валсартан два пъти дневно. Обикновено се препоръчва дозата от 80 mg валсартан два пъти дневно да се достигне в рамките на две седмици след започване на лечението на пациентите. Максималната целева доза от 160 mg валсартан два пъти дневно би трябвало да се достигне в рамките на 3 месеца в зависимост от поносимостта на пациентите. В случай, че се появят симптоматична хипотония или нарушение на бъбречната функция, трябва да се обмисли намаляване на дозата.

За последващо лечение след прекаран инфаркт на миокарда валсартан може да се приема заедно с други лекарства, например тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Не се препоръчва комбинирането му с АСЕ инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.1).

При преглед на пациенти след прекаран инфаркт на миокарда винаги трябва да се извършва и изследване на бъбречната функция.

Сърдечна недостатъчност

Препоръчаната начална доза е 40 mg валсартан два пъти дневно. След това тази доза следва да се увеличава постепенно, през интервал от най-малко две седмици, докато се достигне най-високата поносима от пациента доза, т.е. първо до 80 mg валсартан два пъти дневно, а след това и до 160 mg валсартан два пъти дневно. Ако едновременно с това се прилага и диуретик, трябва да се обмисли приемане на по-ниска доза на диуретика. При клинични проучвания максималната дневна доза е била е 320 mg валсартан (по 160 mg валсартан два пъти дневно).

Валсартан може да се прилага заедно с други лекарства за лечение на сърдечна недостатъчност. Не се препоръчва обаче едновременната му употреба заедно с АСЕ инхибитори или с бета-блокери (вж. точки 4.4 и 5.1).

При пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да се изследва бъбречната функция.

Начин на приложение

Валсол трябва да се приема с достатъчно количество течности (например чаша вода). Може да се приема по време или след хранене.

Нарушения на чернодробна и бъбречна функция

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 10 ml/min) не се налага промяна на дозата.

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност без холестаза не трябва да се надвишава доза от 80 mg валсартан.

При пациенти с тежък хепатит и/или нарушение на бъбречната функция приемът на валсартан е противопоказан (вж. точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст



На пациентите в напреднала възраст може да се дава същата доза като на по-млади пациенти.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Валсол при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността на продукта (вж. точки 5.1 и 5.2).

Поради това, валсартан не трябва да се прилага при деца и юноши.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Тежка чернодробна недостатъчност, билиарна цироза и холестаза.

Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min) и пациенти на диализа.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност:

Употребата на Валсол не трябва да започва по време на бременност. Освен в случай на установена съществена необходимост от продължаване на лечението с Валсол, при пациентките, които планират да забременеят, лекарственият продукт трябва да се замени с алтернативни антихипертонични лекарства, които имат доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. В случай на диагностициране на бременност лечението с Валсол трябва да бъде прекратено незабавно и ако е подходящо, трябва да започне прилагане на алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хиперкалиемия

Едновременното прилагане на калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които повишават серумните нива на калия (например хепарин), може да доведе до повишаване на серумните концентрации на калий. Поради това прилагането на съответните комбинации трябва да става внимателно и редовно трябва да се изследват нивата на калия.

Дефицит на натрий и/или обем дефицит

Много рядко пациентите с тежък натриев и или/обем дефицит (например при високи дози диуретици) могат да развият симптоматична хипотония при започване на лечението с Валсол. Натриевият и/или обемният дефицит трябва да бъдат коригирани при започване на лечението с Валсол, например чрез намаляване на дозата на диуретиците.

Стеноза на бъбречната артерия

Липсват данни за безопасност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия в случаи с един-единствен бъбрек.

Краткосрочното прилагане на Валсол при 12 пациенти с реноваскуларна хипертония, причинена от едностранна стеноза на бъбречната артерия, не е повлияло в значима степен върху бъбречната хемодинамика, серумния креатинин и нивата на урея в кръвта. Тъй като и други лекарства, които влияят върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон, могат да повишат нивата на уреята в кръвта и на серумния креатинин, като предпазна мярка се препоръчва щателно наблюдение на състоянието на тези пациенти.

Бъбречна трансплантация

Към момента липсва опит относно безопасната употреба на Валсол при пациенти, при които наскоро е извършена бъбречна трансплантация.



Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с Валсол, тъй като при тях системата ренин-ангиотензин-алдостерон е повлияна от първичното заболяване.

Стеноза на аортната и бicuspidалната клапа или хипертрофична кардиомиопатия

Както всички вазодилататори, и Валсол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, страдащи от тези заболявания.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 10 ml/min) не се налага промяна на дозата.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност без холестаза валсартан трябва да се прилага с повишено внимание. Не трябва да се надвишава дозата от 80 mg валсартан.

След прекаран наскоро инфаркт на миокарда

Няма данни, които да показват по-добро клинично повлияване при едновременен прием на каптоприл и валсартан. Напротив, при едновременното прилагане рискът от нежелани реакции нараства в сравнение с този при съответните монотерапии (вж. точки 4.8 и 5.1). Поради това тази комбинация не се препоръчва.

Необходимо е да се подхожда с повишено внимание в началото на лечението с Валсол при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда. При преглед на пациенти след прекаран инфаркт на миокарда винаги трябва да се извършва и оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Прилагането на Валсол при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда често води до понижаване на кръвното налягане. Продължаващата симптоматична хипотония обаче обикновено не изисква прекратяване на лечението, при условие, че се спазват указанията за дозиране.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност няма клинична полза от прилагане на тройна комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан (вж. точка 5.1). Очевидно тази комбинация увеличава риска от нежелани реакции и поради това не се препоръчва.

Обикновено при пациенти със сърдечна недостатъчност лечението с Валсол води до известно понижаване на кръвното налягане. Прекратяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония обаче обикновено не е необходимо, ако дозите се приемат съгласно указанията. При пациенти със сърдечна недостатъчност е необходимо повишено внимание в началото на лечението (вж. точка 4.2).

Пациенти, при които бъбречната функция зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка сърдечна недостатъчност), по време на лечение с АСЕ инхибитори развиват олигурия и/или прогресивна уремия, а в редки случаи – и остра бъбречна недостатъчност. Като антагонист на ангиотензин II рецепторите валсартан инхибира системата ренин-ангиотензин-алдостерон. По тази причина не може да се изключи възможността от нарушение на бъбречната функция по време на употреба на валсартан.

Предупреждения, отнасящи се до помощните вещества:

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Пациенти с наследствен проблем поради непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.



Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с наследствен проблем поради непоносимост към галактоза, дефицит на Lapp лактаза (недостатъчност, която се наблюдава в някои популации в Лапландия) или с глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа под 23 mg натрий в дозова единица, което по същество означава, че е „несъдържащ натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични лекарствени взаимодействия със следните вещества, които често се прилагат при пациенти, страдащи от хипертония: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, ателолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

Необходимо е повишено внимание, когато Валсол се прилага едновременно с калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, които повишават серумните нива на калия (например хепарин). В тези случаи се препоръчва редовно изследване на нивата на калия.

Други антихипертонични средства могат да засилят ефекта на понижаване на кръвното налягане.

При едновременно прилагане на антагонисти на ангиотензин II рецепторите с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (> 3 g дневно) и неселективни НСПВС) може да настъпи намаляване на противохипертоничния ефект.

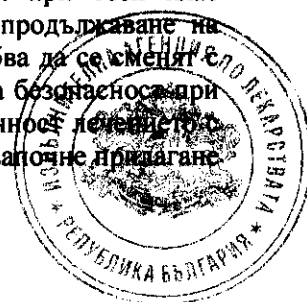
Освен това едновременното прилагане на антагонисти на ангиотензин II рецепторите и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от увреждане на бъбречната функция и до увеличаване на серумния калий. Поради това при започване на подобно лечение се препоръчва оценка на бъбречната функция, както и адекватна хидратация на пациента. Съобщава се за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и на литиевата токсичност при едновременно прилагане с ACE инхибитори. Липсва терапевтичен опит от едновременното прилагане на валсартан и литий. Поради това се препоръчва проследяване на серумните концентрации на лития.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на Валсол през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Валсол е противопоказна през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Доказателствата от епидемиологични проучвания относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са категорични, но въпреки това не може да се изключи малко увеличение на риска. Въпреки че липсват данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове биха могли да съществуват и при този клас лекарства. Освен в случай на установена съществена необходимост от продължаване на лечението с АРБ при пациентките, които планират да забременеят, те трябва да се сменят алтернативни антихипертонични лекарства, които имат доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. В случай на диагностициране на бременност лечението с Валсол трябва да бъде прекратено незабавно и ако е подходящо, трябва да започне прилагане



на алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с Валсол през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност у човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също и точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“).

Ако експозицията на Валсол е настъпила по време и след втория триместър на бременността, препоръчва се ултразвуково изследване за оценка на бъбречната функция и черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали Валсол, трябва да се проследяват внимателно за хипотония (вж. също и точки 4.3. и 4.4).

Кърмене

Тъй като липсват данни относно употребата на Валсол по време на кърмене, Валсол не се препоръчва и се предпочитат други лекарствени продукти с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено по време на кърмене на новороденото или на недоносено кърмаче.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини обаче трябва да се има предвид, че в редки случаи могат да се появят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проведени контролирани клинични проучвания върху пациенти с хипертония броят на нежеланите лекарствени реакции при прилагане на валсартан е бил сравним с този при прилагане на плацебо. Честотата на нежеланите лекарствени реакции обаче видимо не е била в зависимост от дозировката и от продължителността на лечението и не се е влияела от пола, възрастта и расата на пациента.

Клиничните проучвания са проведени върху пациенти с хипертония. Някои от нежеланите лекарствени реакции са настъпвали по-често при прилагане на валсартан, отколкото при плацебо, и не са били зависими от никакви причинно-следствени връзки. По-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции и всички спонтанно съобщени странични ефекти. Те са групирани по системо-органни класове.

Профилът на безопасност на валсартан при пациенти, прекарвали инфаркт на миокарда, съответства на фармакологията на активното вещество, както и на първичното заболяване по принцип. Нефаталните, сериозни нежелани лекарствени реакции (СНЛР), евентуално свързани с проучваното лекарство средство, които са наблюдавани с честота $\geq 0,1\%$ в рамките на проучването VALIANT, са изброени в таблицата по-долу.

Страничните ефекти, наблюдавани в рамките на проведените клинични проучвания върху пациенти със сърдечна недостатъчност, които са с честота $0,1\%$ или по-голяма и които са били по-чести под въздействие на валсартан, отколкото под въздействие на плацебо, също са изброени в таблицата по-долу.

- За честотата на нежеланите лекарствени реакции са приложими следните дефиниции:
- много чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- много редки ($< 1/10\ 000$)



- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Чести: вирусни инфекции
Нечести: инфекции на горните дихателни пътища, фарингит, синусит
Много редки: гастроентерит, ринит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност, включително серумна болест

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия*[#]

Психични нарушения

Нечести: депресия, безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: замайване при промяна на позата на тялото[#]
Нечести: припадане*, синкоп
Редки: замайване^{##}, невралгия
Много редки: главоболие^{##}

Нарушения на очите

Нечести: конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж

Сърдечни нарушения

Нечести: сърдечна недостатъчност*

Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония[#]
Нечести: хипотония*^{##}
Редки: васкулит
Много редки: хеморагии

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица, епистаксис

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, коремна болка
Много редки: гадене^{##}, лека и преходна промяна на вкуса.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: абнормна чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: ангиоедема**, екзема, сърбеж



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: болка в гърба, мускулни крампи, миалгия, артрит

Много редки: артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: нарушение на бъбречните функции^{**##}, увреждане на бъбреците^{**}, бъбречна недостатъчност^{**}

Общи нарушения

Нечести: умора, астения, намалено либидо

* Съобщават се при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда.

** Съобщават се като „нечести“ при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда.

Съобщават се при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Съобщават се по-често при пациенти със сърдечна недостатъчност.

(често: замайване, нарушение на бъбречните функции, хипотония; нечесто: главоболие, гадене).

При проучването VALIANT са наблюдавани четири конкретни нежелани лекарствени реакции: хипотония, нарушения на бъбречната функция, кашлица и ангиоедема. Сред посочените по-горе нежелани лекарствени реакции онази, която най-често е водела до трайно прератяване на приема на проучваното лекарство, е била хипотонията. За тази реакция съобщават 1,8% от пациентите, лекувани с валсартан и каптоприл. За сравнение, тази нежелана лекарствена реакция при валсартан е възникнала при 1,4% от пациентите, а при каптоприл – при 0,8% от пациентите. С най-ниска честота на настъпване сред пациентите, приемали каптоприл, са били нарушения на бъбречната функция а сред пациентите, приемали валсартан - кашлица. Не е налице разлика по отношение на ангионевротичните едеми.

5,8% от пациентите, приемали валсартан, 7,7% от пациентите, приемали каптоприл, и 9% от пациентите, приемали едновременно валсартан и каптоприл, трайно са спрели да приемат проучваното лекарствено средство поради нежелани лекарствени реакции.

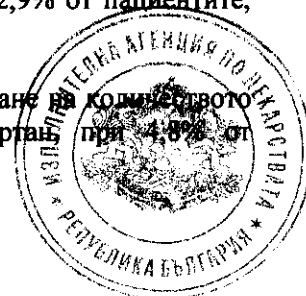
Лабораторни резултати

Понякога лечението с валсартан може да бъде съпътствано от понижение на хемоглобин и на хематокрит. При проведени контролирани клинични проучвания е наблюдавано статистически значимо намаляване (> 20%) на хематокрит при 0,8% от пациентите и на хемоглобин при 0,4% от пациентите, приемащи валсартан. От друга страна, при 0,1% от пациентите, приемащи плацебо, е наблюдавано намаляване на хемоглобин или на хематокрит.

Неутропения е била диагностицирана при 1,9% от пациентите, лекувани с валсартан, като 1,6% от тях са приемали ACE инхибитори, например еналаприл или лизиноприл в дозировка от 20 mg и 10 или 20 mg. Това състояние е диагностицирано и при 0,8% от пациентите, приемали плацебо.

При контролирани клинични проучвания е наблюдавано статистически значимо повишаване на серумните концентрации на креатинин, калий и общия билирубин съответно при 0,8%, 4,4% и 6% от пациентите, лекувани с валсартан, и при 1,6%, 6,4% и 12,9% от пациентите, лекувани с ACE инхибитор.

След прекаран инфаркт на миокарда е наблюдавано двукратно повишаване на количеството на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, приемащи валсартан, при 4,8% от



пациентите, приемащи валсартан и каптоприл, и при 3,4% от пациентите, приемащи само каптоприл.

При пациенти със сърдечна недостатъчност е наблюдавано увеличаване на серумния креатинин с повече от 50% при 3,9% от пациентите, приемащи валсартан, и при 0,9% от пациентите, приемащи плацебо. При тези пациенти е наблюдавано увеличаване с повече от 20% на серумните нива на калия при 10% от пациентите, приемащи валсартан, и при 5,1% от пациентите, приемащи плацебо.

При проучванията върху пациенти със сърдечна недостатъчност е наблюдавано увеличаване с над 50% на азота от кръвната урея (BUN) при 16,6% от пациентите, приемащи валсартан, и при 6,3% от пациентите, приемащи плацебо.

Понякога пациенти с хипертония, които приемат валсартан, съобщават за увеличаване на стойностите на показателите за чернодробната функция.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането на Валсол може евентуално да причини изразена хипотония, която при определени обстоятелства може да доведе до различни степени на потискане на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от това, кога е било прието лекарственото средство, а също и от типа и тежестта на симптомите. В този случай от основно значение трябва да бъде възстановяване на стабилното състояние на циркулация.

След предозиране пациентите трябва да получат достатъчно количество активен въглен.

В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в хоризонтално положение. Трябва бързо да се приложат соли и плазмозаместителни средства.

Валсартан не може да се отстрани чрез хемодиализа поради това, че е свързан здраво с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонист, самостоятелно, АТС код: С09С А03

Активният хормон на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (СРАА) е ангиотензин II, който се образува от ангиотензин I под въздействие на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Ангиотензин II се свързва със специфични рецептори, разположени в клетъчната мембрана на различните тъкани. Той проявява множество физиологични ефекти и по-конкретно има директно и индиректно въздействие върху регулирането на кръвното налягане. Ангиотензин II е мощен вазоконстриктор и проявява пряк потискащ ефект върху кръвното налягане. В допълнение, той подпомага ретенцията на натрий и стимулира секрецията на алдостерон.



Валсартан е перорално ефективен, специфичен и мощен ангиотензин II рецепторен антагонист. Валсартан има селективен ефект върху рецепторите от подтип AT1, отговорни за добре известните ефекти на ангиотензин II. Повишените нива на ангиотензин II в плазмата са резултат от блокиране на AT1 рецепторите от валсартан. Това вероятно стимулира неблокираните AT2 рецептори, които, изглежда, компенсират ефектите на AT1 рецепторите. Валсартан няма изявен агонистичен ефект върху AT1 рецепторите. Афинитетът му към AT1 рецептор е около 20 000 пъти по-висок, отколкото към AT2 рецептор.

Валсартан не инхибира ACE (киназа II) – ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II и който разгражда брадикинин. Поради това не се очаква и увеличаване на нежеланите лекарствени реакции, предизвикани от брадикинин. При проведените сравнителни клинични проучвания върху валсартан и ACE инхибитори честотата на сухата кашлица при пациенти, лекувани с валсартан, е била статистически значимо по-ниска ($p < 0,05$), отколкото при пациентите, лекувани с ACE инхибитор (2,6% спрямо 7,9%). При клинично проучване, проведено върху пациенти, които са имали суха кашлица по време на предходно лечение с ACE инхибитор, кашлицата е започнала отново при 19,5% от пациентите при прилагане на валсартан, при 19% от пациентите при прилагане на тиазиден диуретик и при 68,5% от пациентите при прилагане на ACE инхибитор ($p < 0,05$). Валсартан няма ефект нито върху другите хормонални рецептори, нито върху йонните канали с установена съществена роля за сърдечносъдовата регулация.

Хипертония

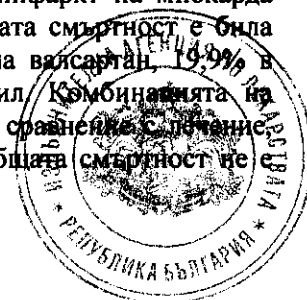
При пациенти с хипертония валсартан намалява кръвното налягане, без да засяга честотата на пулса. При повечето пациенти антихипертоничният ефект започва до 2 часа след прилагане на еднократна доза перорално, като максималното понижаване на кръвното налягане се постига след 4 до 6 часа. Антихипертоничният ефект продължава повече от 24 часа след прилагането. Максимално намаляване на кръвното налягане обикновено се постига 2 до 4 седмици след началото на лечението и се поддържа при дългосрочното лечение. Може да се постигне допълнително значително намаляване на кръвното налягане съвместно с хидрохлортиазид.

Към момента липсват данни за връзка между рязкото прекъсване на прилагането на валсартан и бързото повишаване на кръвното налягане (ребаунд ефект) или някакви други нежелани ефекти.

След прекаран наскоро инфаркт на миокарда

Проучването „Валсартан при остър инфаркт на миокарда“ (VALIANT) е рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване, проведено върху 14 703 участници, които са прекарали остър инфаркт на миокарда и са имали признаци, симптоми или радиологични показания за сърдечна недостатъчност и/или левокамерна систолна дисфункция (изтласкваща фракция $\leq 40\%$ [радионуклеотидна вентрикулография] или $\leq 35\%$ [ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография]). В период от 12 часа до 10 дни след появата на симптоми на инфаркт на миокарда участниците са били разпределени чрез рандомизиране за лечение в една от следните три терапевтични групи: валсартан, каптоприл или комбинация от валсартан и каптоприл. Средната продължителност на лечението е била 2 години.

По отношение на намаляване на общата смъртност след прекаран инфаркт на миокарда валсартан е бил също толкова ефикасен, колкото и каптоприл. Общата смъртност е била съизмерима в трите групи. Този показател е бил 19,9% в групата на валсартан, 19,9% в групата на каптоприл и 19,3% в групата на валсартан и каптоприл. Комбинацията на валсартан и каптоприл не е показала никакви допълнителни ползи в сравнение с лечението при което каптоприл е прилаган самостоятелно. По отношение на общата смъртност не е



установена разлика в ефективността, независимо от възраст, пол, раса, основно лечение и първично заболяване..

Освен това валсартан е довел или до удължаване на времето до настъпване на някое от следните събития, или до намаляване на честотата на възникването им: сърдечносъдова смъртност, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, настъпване на нов инфаркт на миокарда, сърдечен арест с реанимация и нефатален инфаркт на миокарда.

При прилагане на бета-блокери в комбинация с валсартан и каптоприл, при само с валсартан или само с каптоприл не е имало разлики между общата смъртност и сърдечносъдовата смъртност и заболяемост. Независимо от проучваното лекарствено средство смъртността сред групата участници, лекувани с бета-блокери, е била по-ниска. Това показва, че се запазват познатите предимства при лечението на тези пациенти с бета-блокери.

Сърдечна недостатъчност

Проучването Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично проучване. При него е изследван ефектът на валсартан върху смъртността и заболяемостта при 5010 пациенти, като е сравнен с ефекта на плацебото. Участниците са страдали от сърдечна недостатъчност от клас II по NYHA (62%), от клас III (36%) и от клас IV (2%) с левокамерна фракция на изтласкване < 40% и вътрешен диаметър на лявата камера в диастола (LVIDD) > 2,9 cm/m². Основната терапия е включвала ACE инхибитори (93%), диуретици (86%), дигиталис (67%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на участието на пациентите в проучването е била почти 2 години. При проучването Val-HeFT средната дневна доза е била е 254 mg валсартан. В проучването са използвани две основни крайни точки: „смърт независимо от причината (време до настъпване на смъртта)” и „заболяемост поради сърдечна недостатъчност (време до настъпване на първото клинично събитие), дефинирани като: смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и интравенозно прилагане на инотропни вещества или вазодилататори в продължение на минимум 4 часа без хоспитализация”.

Общата смъртност е била съизмерима в групата на валсартан и в групата на плацебо. Заболяемостта е била значително понижена: 13,2% по-ниска при валсартан в сравнение с плацебо (28,8% спрямо 32,1%). Главната полза е била намаляване с 27,5% на риска от първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). При пациентите, лекувани с тройната комбинация от бета-блокери, ACE инхибитори и валсартан, са наблюдавани събития, които предполагат по-голяма полза при прилагането на плацебо. Повече проучвания, подобни на VALIANT, при които смъртността сред тези участници не е била увеличена, обаче намаляват във всяко отношение на опасенията по повод на тройната комбинация.

Установено е, че най-голяма полза са имали участниците, които не са приемали нито ACE инхибитор, нито бета-блокери. Сред онези, при които не е прилаган ACE инхибитор, се установява статистически достоверно намаляване на заболяемостта с 44% (24,9% спрямо 42,5%). Времето, изминало до първата им хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, също е показало намаление с 53% при прием на валсартан в сравнение с плацебо (13% спрямо 26,5%).

В общата популация на проучванията Val-HeFT участниците, лекувани с валсартан, показват значително подобрене в сравнение с плацебото по отношение на клас по NYHA и клинични признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, например задух, умора, отоци и задъхване. Качеството на живот на участниците, приемали валсартан, също е било по-високо в сравнение с плацебо. Това са данни според изследване, проведено чрез прилагане на системата за оценка на качеството на живот при сърдечна недостатъчност (Medical Outcomes



with Heart Failure Quality of Life Score) и продължило през цялото времетраене на проучването. Фракцията на изтласкване е била значително по-висока през целия период на проучването при участниците, лекувани с валсартан, в сравнение с тези с плацебо. В допълнение левокамерният вътрешен диаметър при диастола е бил значително намален.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан се резорбира бързо след перорален прием, въпреки че степента на абсорбция варира в значителна степен. Средната абсолютна бионаличност на валсартан е 23%. Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разграждане (първичен полуживот <1 час и краен полуживот от около 9 часа).

В проучения дозов интервал валсартан е проявил линейна фармакокинетика. При многократна употреба кинетиката на валсартан остава непроменена. Ако се приема веднъж на ден, валсартан се акумулира в съвсем слаба степен. Плазмените концентрации са еднакви при мъже и жени.

Валсартан има висока степен на свързване със серумните протеини (от 94 до 97%) и особено с албумин. Обемът на разпределение при постигнато равновесно състояние (steady state) е около 17 литра. Плазменият клирънс е около 2 l/h.

Валсартан се отделя предимно непроменен в жлъчката и урината. При нормална скорост на гломерулна филтрация от 120 ml/min бъбречният клирънс е около 30% от общия плазмен клирънс. В плазмата е установен хидроксиметаболит в ниска концентрация (под 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

След перорален прием на валсартан 83% от количеството му се отделят в изпражненията и 13% се отделят с урината, предимно в непроменено състояние.

При едновременен прием с храна площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на валсартан намалява с 48%. Въпреки това плазмени концентрации на валсартан са сравними след 8-ия час от приема му, независимо дали е бил взет на гладно или по време на хранене.

Намаляването на AUC изглежда обаче не води до клинично значимо намаляване на терапевтичната му ефикасност.

При пациентите със сърдечна недостатъчност както средното време до постигане на максимална плазмена концентрация, така и времето на полуелиминиране на валсартан са еднакви с тези при здрави доброволци. Стойностите на AUC и на C_{max} на валсартан се повишават почти пропорционално на нарастването на дозата за целия интервал на клинично прилаганите дози (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният коефициент на кумулиране е приблизително 1,7. Привидният клирънс на валсартан е около 4,5 l/h след перорално приложение. Възрастта не играе роля върху привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Кинетика при определени групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст:

В сравнение с по-млади хора при пациентите в напреднала възраст се наблюдава леко завишена системна наличност на валсартан, но е доказано, че това е без клинично значение.

Пациенти с нарушения на бъбречната функция:



Както може да се очаква за вещество, чиято екскреция през бъбреците е едва 30% от общото плазмено елиминиране, не е установено съществуване на зависимост между бъбречната функция и системната наличност на валсартан. В резултат на това при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 10 ml/min) не се налага промяна на дозата. Липсват данни за пациенти с тежки функционални увреждания на бъбреците (креатининов клирънс < 10 ml/min) или пациенти на диализно лечение. Валсартан има висока степен на свързване с плазмените протеини. Не се очаква да се елиминира чрез диализа.

Пациенти с нарушения на чернодробната функция:

При фармакокинетично проучване, проведено върху участници с леко (n = 6) до умерено тежко (n = 5) нарушение на функциите на черния дроб, е наблюдавано двукратно увеличаване на системната наличност на валсартан в сравнение със здрави лица. Липсват данни относно употребата на валсартан при пациенти с тежки чернодробни нарушения.

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 прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

При предклиничните проучвания високи дози (200 до 600 mg/kg телесно тегло) при плъхове причиняват намаляване на профила на кръвните клетки (еритроцити, хемоглобин и хематокрит) и промени в бъбречната хемодинамика (леко нарастване на плазмената урея, тубуларна хиперплазия и базофилия при мъжките животни). При мармозетки, на които са прилагани сравними дози, са наблюдавани сравними, но по-силно изразени промени, особено в бъбреците. Бъбречните болести са се развивали заедно с нарастване на уреята и креатинина.

В поколението на плъхове, при които валсартан е прилаган в доза 600 mg/kg дневно през последния триместър на бременността и по време на лактация, са установени понижена преживяемост, намалено надаване на тегло и забавено развитие (отлепване на пината и отворен ушен канал).

И при двата вида е наблюдавана хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки. Всички промени, особено тези при мармозетките, може да се отдадат на фармакологичния ефект на продължителна хипотония. С оглед на терапевтичните дози при хора изглежда, че хипертрофията на бъбречните юкстрагломеруларни клетки е без особено значение.

Не са налице данни, установяващи мутагенност, разкъсване на хромозоми и карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества:

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Сорбитол
Магнезиев карбонат
Прежелатинизирано нишесте
Повидон



Натриев стеарилфумарат
Натриев лаурилсулфат
Кросповидон

Филмиращо покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титаниев диоксид (Е 171)
Макрогол 4000

Също така във Валсол 160 mg филмирани таблетки: Жълт/кафяв железен оксид (Е 172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC (тройни)/алуминиеви блистери.
14, 28, 56, 98, 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.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratorios LICONSA, S.A.
Gran Vía Carlos III, 98, 7th, 08028 Barcelona
ИСПАНИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: Август 2009 г.

