

ОДОБРЕНА
ДАТА 07-10/23.02.2010
17-20100112

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VALZAP 80 mg film-coated tablets
VALZAP 160 mg film-coated tablets

ВАЛЗАП 80 mg филмирани таблетки
ВАЛЗАП 160 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВАЛЗАП 80 mg филмирани таблетки: Една филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан.
ВАЛЗАП 160 mg филмирани таблетки: Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан.

Помощни вещества:

ВАЛЗАП 80 mg филмирани таблетки:
сорбитол..... 9,25 mg
лактоза монохидрат.. 1,08 mg
натрий.....0,32 mg (0,01 mmol)

ВАЛЗАП 160 mg филмирани таблетки:
сорбитол.....18,50 mg
лактоза монохидрат...2,16 mg
натрий..... 0,63 mg (0,03 mmol)

За пълния списък на помощни вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

ВАЛЗАП 80 mg филмирани таблетки: овални, розови, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна..

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

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония.

Скорошен инфаркт на миокарда

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

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, когато инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ) не могат да бъдат прилагани, или като допълващо лечение към АСЕ инхибиторите, когато бета-блокери не могат да бъдат прилагани (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Хипертония

Препоръчителната начална доза ВАЛЗАП е 80 mg един път дневно.

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

ВАЛЗАП може да бъде прилаган успоредно с други антихипертензивни лекарствени средства. Добавянето на диуретик, например хидрохлортиазид, допълнително понижава кръвното налягане при тези пациенти.

Инфаркт на миокарда

При клинично стабилни пациенти лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. След начална доза от 20 mg два пъти дневно дозата на валсартан трябва да бъде увеличена до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в рамките на следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делими таблетки. Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Като цяло е препоръчително пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушение на бъбречна функция следва да се обсъди редуциране на дозата. Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, например тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не е препоръчителна (вж.



точки 4.4 и 5.1).

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

Сърдечна недостатъчност

Препоръчителната начална доза ВАЛЗАП е 40 mg два пъти дневно.

Увеличаването на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно може да бъде извършено на интервали от поне две седмици до постигане на най-високата доза, в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обсъди намаляване на дозата на включения в лечението диуретик. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания е 320 mg в отделни дози.

Валсартан може да бъде прилаган с други схеми за лечение на сърдечна недостатъчност. Независимо от това тройната комбинация между АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не е препоръчителна (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Начин на приложение

ВАЛЗАП може да бъде приеман с или без храна и трябва да бъде приеман с вода.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Деца

Употребата на ВАЛЗАП не се препоръчва при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Хиперкалемия

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 мониторира.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

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

Стеноза на бъбречната артерия

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

Бъбречна трансплантация

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

Първичен хипералдостеронизъм

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

Стеноза на аортата и митралната клапа, хипертрофна кардиомиопатия

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

Нарушение на бъбречната функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс >10 ml/min. Липсват данни за безопасна употреба при пациенти с креатининов клирънс <10 ml/min и при провеждащи диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане



Валсартан трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза (вж. точки 4.2 и 4.6).

Бременност

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

Скорошен миокарден инфаркт

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

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

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

Сърдечна недостатъчност

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

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

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

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

Предупреждения за помощните вещества:

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



Лекарството съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, недостиг на лактаза на Lapp (недостиг, наблюдаван при определени популации в Лапония) или глюкозо-галактозна малабсорбция, не бива да използват това лекарство.

Една доза от този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. като цяло той „не съдържа натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

При едновременна употреба с АСЕ инхибитори се съобщава за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Поради липса на данни за едновременно приложение на валсартан и литий, тази комбинация не е препоръчителна. При необходимост от подобна комбинация се препоръчва внимателно следене на серумните нива на литий.

Калиевите добавки, калий-съхраняващите диуретици, заместителите на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий

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

Внимание при едновременно приложение

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина >3 g/де и неселективни НСПВС
Едновременната употреба на ангиотензин II рецепторните блокери и НСПВС може да доведе до отслабване на антихипертензивния ефект. В допълнение, едновременната употреба на ангиотензин II рецепторните блокери и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватната хидратация на пациента.

Други

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност



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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са пълни. Независимо от това леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че не съществуват контролирани епидемиологични данни за риска от АПРБ, при този клас лекарства могат да съществуват сходни рискове. Освен в случай, че терапията с АПРБ се смята за жизнено необходима, пациентките, които планират бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при бременност. Лечението с АПРБ трябва да бъде прекратено незабавно при установяване на бременност и ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия.

Прилагането на лечение с АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността доказано води до човешка фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия); вж. също точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“.

При употреба на АПРБ по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречна функция и черепа.

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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При отделни пациенти може да се наблюдава временна поява на отпадналост и световъртеж, което може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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



Нежеланите реакции се класифицират според тяхната честота, както следва: много 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 ($< 1/10\ 000$), включително отделни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение тяхната сериозност.

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

- **Хипертония**

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

Профилът на безопасност в контролирани клинични изпитвания при пациенти след миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност, се различава от цялостния профил на безопасност при пациенти с хипертония. Това може да е свързано със съпътстващото



заболяване на пациента. НЛР, които настъпват при пациенти след миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност, са изброени по-долу:

▪ **Състояние след миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност**

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Свърхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Хиперкалиемия
С неизвестна честота	Повишен серумен калий
Нарушения на нервната система	
Чести	Замайване, постурално замайване
Нечести	Синкоп, главоболие
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	
Нечести	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Чести	Хипотония, ортостатична хипотония
С неизвестна честота	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Гадене, диария
Хепато-билиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите на чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Ангиоедем
С неизвестна честота	Обрив, сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност и увреждане
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин
С неизвестна честота	Повишения на азота в кръвната урея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Астения, умора



4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

В случай на хипотония пациентът трябва да бъде приведен в легнало положение и бързо да се предприеме заместване с обемозаместващи и 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: С09СА03

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

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

Хипертония

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

При повечето пациенти, след приложение на единична перорална доза появата на антихипертензивното действие настъпва до 2 часа, а пиково понижение на кръвното



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

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

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява екскрецията на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на екскрецията на албумин в урината (ЕАУ) с валсартан (80-160 mg/ ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ ден) при 332 пациента с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; амлодипин: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), с нормално или високо кръвно налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120 $\mu\text{mol}/\text{l}$). След 24 седмици ЕАУ се понижава ($p < 0,001$) с 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин независимо от сходните нива на понижаване в двете групи.

Проучването „Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)” допълнително изследва ефикасността на валсартан за понижаването на ЕАУ при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) и диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/ ден) като лечението продължава 30 седмици. Целта на проучването е да се определи оптималната доза валсартан за понижаване на ЕАУ при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентното изменение на ЕАУ намалява значително с 36% спрямо изходните стойности с валсартан от 160 mg (95%CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан от 320 mg (95%CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинически значими понижения на ЕАУ при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Скорошен инфаркт на миокарда

Проучване „VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT)” е рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване с 14 703 пациенти с остър инфаркт на миокарда и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолична дисфункция (проявена като фракция на изтласкване $\leq 40\%$ чрез радионуклидна вентрикулография или $\leq 35\%$ чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двата медикамента в рамките на 12 часа до 10 дни след поява на симптоми на миокарден инфаркт. Средната продължителност на лечението е две години. Първичната крайна точка е времето на настъпване на смърт поради каквато и да е причина (обща смъртност).

Валсартан е също толкова ефективен, колкото каптоприл по отношение на намаляването на общата смъртност след инфаркт на миокарда. Общата смъртност е сходна в групата на валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не води до допълнителни ползи в сравнение със самостоятелното приложение на каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност на база възраст, пол, раса, изходни лечения или основното заболяване.



Валсартан ефективно удължава времето и намалява сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност, повторния инфаркт на миокарда, реанимирано спиране на сърцето и нефаталния инсулт (вторична съставна крайна точка). Профилът на безопасност на валсартан е постоянен в клиничния курс на лечение на пациенти с инфаркт на миокарда. По отношение на бъбречната функция се наблюдава двойно повишаване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4,8% от пациентите на валсартан + каптоприл и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция се наблюдава при 1,1% от пациентите, лекувани с валсартан, 1,3% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл и 0,8% от пациентите, лекувани с каптоприл. Оценката на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите, прекарвали инфаркт на миокарда. Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност или заболяемост, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, самостоятелен прием на валсартан или самостоятелен прием на каптоприл. Независимо от проучваното лечение, смъртността е по-ниска в групата пациенти, лекувани с бета-блокери, което показва, че познатата полза от бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично изпитване на валсартан в сравнение с плацебо върху заболяемостта и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA клас II (62%), III (36%) и IV (2%), получаващи обичайно лечение с LVEF <40% и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) >2,9 cm². Основната терапия включва ACE инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Изпитването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта), съставна смъртност и болестност от сърдечна недостатъчност (време до първата проява на заболяването), дефинирана като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност или приложение на интравенозни инотропни или съдоразширяващи медикаменти за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е сходна (p=NS) в групите на валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Първата полза е 27,5% (95% CI: 17 до 37%) намаляване на риска за времето на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи в полза на плацебо (съставната смъртност и заболяемостта е 21,9% с плацебо спрямо 25,4% в групата на валсартан) се наблюдават при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокери и валсартан.

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

При пациенти, които приемат ACE инхибитор без бета-блокери, общата смъртност е подобна (p=NS) в групите на валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и



рискът за заболяемост са значително намалени с 18,3% (95% CI: 8% до 28%) с валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

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

Разпределение:

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

Биотрансформация:

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

Екскреция:

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ h и $t_{1/2\beta}$ около 9 h). 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/h, а бъбречният клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

При пациенти със сърдечна недостатъчност:

Средното време за достигане на пикова концентрация и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност е сходна с тези при здрави доброволци. Стойностите на AUC и C_{max} на валсартан са почти пропорционални



увеличаването на дозата в клиничните граници (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на акумулация е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/h. Възрастта не влияе върху привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

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

Нарушена бъбречна функция

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

Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не подлежи на биотрансформация. Удвояване на експозицията (AUC) се наблюдава при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави хора. Независимо от това не се наблюдава връзка между плазмените концентрации на валсартан и степента на чернодробната дисфункция. Валсартан не е изследван при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

В предклинични изпитвания за безопасност високите дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) при плъхове водят до понижаване на параметрите на червените кръвни



клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмена урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) са приблизително 6 и 18 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на база на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

Сходни дози при мармозети причиняват подобни, макар и по-тежки, промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

И при двата вида има съобщения за хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Всички изменения се считат за следствие от фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония, особено при мармозетките. Хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки няма отношение към терапевтични дози валсартан при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вътрешност на таблетката

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

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титаниев диоксид (E 171)
Макрогол 4000

ВАЛЗАП 80 mg филмирана таблетка в допълнение: Червен железен диоксид (E 172).

ВАЛЗАП 160 mg филмирана таблетка в допълнение: Жълт железен диоксид (E 172), смес от черен, червен и жълт железен диоксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимост



6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC (Triplex)/алуминиев блистър.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA, k.s.,
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

