

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

SARTEG
CAPTEG

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	25080155
Разрешение №	8068 / 10.03.2010
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SARTEG 80 mg film coated tablets
CAPTEG 80 mg филмирани таблетки

SARTEG 160mg film coated tablets
CAPTEG 160 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка CAPTEG 80 mg съдържа 80 mg валсартан (valsartan)

Една филмирана таблетка CAPTEG 160 mg съдържа 160 mg валсартан (valsartan)

За пълен списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

SARTEG 80 mg: розови, кръгли, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки, 8 mm в диаметър, с де-лителна черта от двете страни и маркирано "V" на едната страна.

SARTEG 160 mg: жълти, овални, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки, 15 x 6.5 mm, с делителна черта от едната страна и маркирано "V" на другата.

Таблетката може да бъде разделяна на две равни половинки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония.

Пресен миокарден инфаркт

Лечение на клинично стабилни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или безсимптомна левокамерна систолна дисфункция след пресен (12 часа – 10 дни) миокарден



инфаркт (вж. точки 4.4 и 5.1).

Сърдечна недостатъчност

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Препоръчаната доза на Сартег е 80 mg един път дневно. Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. При пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде завишена до 160 mg и максимално до 320 mg.

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

Пресен миокарден инфаркт

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

Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Сърдечна недостатъчност

Препоръчаната начална доза на Сартег е 40 mg два пъти дневно. Покачването на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се осъществява през интервали от най-малко две седмици, до най-високата доза в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обсъди намаляване на дозата на включения в лечението диуретик. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е 320 mg в неколкократен прием.

Валсартан може да бъде прилаган с други схеми за лечение на сърдечна недостатъчност. Независимо от това не се препоръчва тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокери и валсартан (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

Употреба при пациенти на възраст над 75 години:

Препоръчва се по-ниска първоначална доза от 40 mg.



Употреба при пациенти с бъбречни увреждания:

При пациенти с леки бъбречни увреждания не се изисква първоначално коригиране на дозата (креатитинов клирънс 20-50 ml/min). При пациенти с тежко бъбречно увреждане valsartan е противопоказан. (виж раздел 4.3.)

Употреба при пациенти със съдов-обемен дефицит:

При пациенти, които страдат от намаляване на съдовия обем (т.ч. онези, третирани с високи дози диуретици, и на които не им е възможно да намалят приеманата доза диуретик) се препоръчва първоначална доза от 40 mg.

Употреба при пациенти с леко до средностепенно чернодробно увреждане:

Лечението трябва да започне веднъж дневно, с доза от 40 mg. Дневната доза не трябва да надвишава 80 mg. Пациенти с тежки чернодробни заболявания, цироза или обтурация на жлъчните пътища не трябва да употребяват Sarteg. (виж раздел 4.3).

Употреба при деца и юноши:

Sarteg не се препоръчва за употреба при деца под 18 години, поради липса на данни за ефикасност и безопасност.

След прекаран инфаркт на миокарда

Лечението може да започне 12 часа след инфаркт на миокарда при клинично стабилизирани пациенти. След първоначалната доза от 20 mg приемана два пъти дневно, лечението с Sarteg следва да продължи с повишаване на дозата на 40 mg, 80 mg, и 160 mg, два пъти дневно, през следващите няколко седмици. Първоначалната доза се приема посредством 40 mg /делима таблетка/.

Максималната доза е 160 mg, два пъти дневно. За пациенти, които са достигнали двукратен прием на доза от 80 mg в рамките на две седмици след началото на лечението, максималната доза от 160 mg два пъти на ден трябва да се достига след 3 месеца и увеличението да се основава на индивидуалната поносимост на пациента. Ако се появи симптоматична хипотензия или бъбречна недостатъчност, дозовия режим следва да бъде преразгледан с оглед намаляване на дозата.

Sarteg може да бъде използван при пациенти, лекувани с други продукти, употребявани за лечение след инфаркт на миокарда, в т.ч. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини, и диуретици. Не се препоръчва съвместната употреба с ACE-инхибитори (виж раздели 4.4, 4.8 и 5.1).

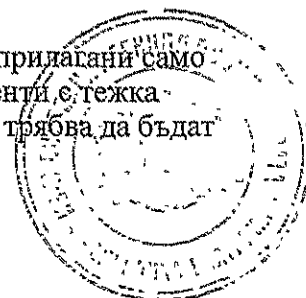
При преценката за пациенти с прекаран инфаркт на миокарда, винаги следва да се включва оценка на бъбречната функция.

Употреба при бъбречна недостатъчност:

При употреба след инфаркт на миокарда не се изисква корекция на дозовия режим, в случай че пациентът има лека бъбречна недостатъчност. Понастоящем липсват данни за употреба при пациенти след прекаран инфаркт с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min). Поради това Sarteg не следва да се употребява при пациенти с тежки бъбречни увреждания (виж раздел 4.3).

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

Sarteg в дози по-високи от 80 mg, приемани два пъти на ден, могат да бъдат прилагани само при положение, когато клиничната полза превишава възможния риск. Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, цироза или обтурация на жлъчните пътища не трябва да бъдат лекувани с Sarteg (виж раздел 4.3).



Употреба при деца и юноши:

Sarteg не се препоръчва за употреба при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към valsartan, соево масло, фъстъчено масло, или към някой от другите помощни вещества. (виж раздел 6.1).

Тежки чернодробни увреждания, жлъчна цироза и холестаза.

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

Второто и третото тримесечие на бременността (виж раздели 4.4 и 4.6)

Кърмене (виж раздел 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калиево-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий (хепарин и др.) 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 тежко понижено на натрия и/или намален съдов обем, като пациенти приемащи високи дози диуретици, в редки случаи може да се наблюдава симптоматична хипотензия след започване на лечението с valsartan. Натрият и/или намаленият съдов обем трябва да бъде коригиран преди започване на лечение с valsartan, т.е. чрез намаление на дозата на диуретика.

Стеноза на бъбречната артерия

Безопасната употреба на valsartan не е доказана при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Краткотрайната употреба на valsartan при дванадесет пациенти с реновазална хипертензия вторична при едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значителни промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин, или нивото на уреята. Независимо от това, като мярка за безопасност се препоръчва проследяване при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия тъй като при тях другите лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, могат да увеличат стойностите на уреята и серумния креатинин.

Бъбречна трансплантация

Все още липсват данни по отношение на употребата на valsartan при пациенти след наскоро проведени бъбречни трансплантации.

Първичен хипералдостеронизъм

Valsartan не трябва да се прилага при пациенти с първичен хипералдостеронизъм; тъй като заболяването повлиява ренин-ангиотензин-алдостероновата система.



Аортна и митрална стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Бъбречни увреждания

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

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане без холестаза valsartan трябва да се прилага с повишено внимание. Дозата на valsartan не трябва да надвишава 80 mg.

При пациенти чиято бъбречна функция зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (в т.ч. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност) лечението с ангиотензин II рецепторни инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия, и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Тъй като valsartan е антагонист на ангиотензин II рецепторите, той има инхибиращ ефект върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система, поради което не може да се изключи, че употребата на valsartan е възможно да бъде свързана с влошаване на бъбречната функция.

Бременност

Не трябва да се започва лечение с инхибитори на ангиотензин II рецепторите по време на бремеността. В случаите когато продължаването на лечението с инхибитори на ангиотензин II рецепторите се счита за крайно необходимо, при планираната бременност, лечението трябва да бъде заместено с алтернативно антихипертензивно лечение с продукти, които имат утвърден профил на безопасност за употреба по време на бремеността. Когато бремеността е диагностицирана, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да се прекрати незабавно, и ако се налага, трябва да започне алтернативно лечение. (виж раздели 4.3 и 4.6).

Непоносимост към галактоза, Lapp лактаза дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактаза дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

Лецитин

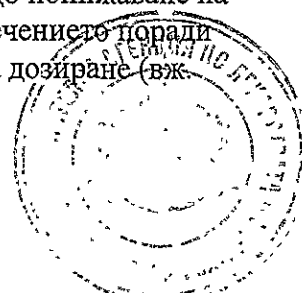
При свръхчувствителност към фъстъци или соя, този продукт не трябва да бъде прилаган.

Пресен миокарден инфаркт

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

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

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



Сърдечна недостатъчност

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

Необходимо е да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациентите след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

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

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия, и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II антагонист, не може да се изключи възможна връзка на употребата на Сартег с нарушаване на бъбречната функция.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калиево-съхраняващи диуретици, заместители на солта съдържащи калий, или други лекарства, които могат да увеличат нивото на калий (хепарин, и др.), трябва да се осъществява с повишено внимание и с проследяване стойностите на калий в кръвта.

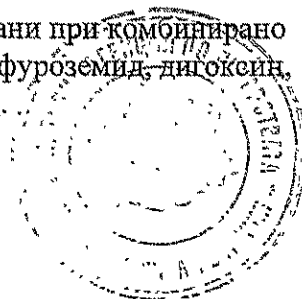
Други антихипертензивни продукти могат да увеличат антихипертензивния ефект на valsartan.

Комбинация с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (в т.ч. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3g/дневно) и неселективни НСПВС), може да се появи намаляване на антихипертензивния ефект.

Съвместната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и увеличение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо-увредена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при по-възрастни пациенти. Пациентите трябва да бъдат подходящо хидратирани и внимателно трябва да се мониторира бъбречната функция след започване на съвместната терапия, както и периодично след това.

Обратимо увеличение на литиевите серумни нива и токсични ефекти са били докладвани по време на едновременната употреба с АСЕ инхибитори. Няма опит по отношение на едновременната употреба на valsartan и литий. В тази връзка, се препоръчва мониториране на серумните нива на лития.

Няма взаимодействия с клинично значение, които да са били наблюдавани при комбинирано приложение на valsartan със следните продукти: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, и глибенкламид.



Проучванията на лекарствените взаимодействия са извършвани единствено при възрастни.

4.6 Бременност и кърмене

Употребата на инхибитори на ангиотензин II рецепторите не се препоръчва през първото тримесечие от бременността (виж раздел 4.4). Употребата на ангиотензин II инхибитори е противопоказано по време на второто и третото тримесечие от бременността (виж раздел 4.3 и 4.4).

Въпреки че епидемиологичното доказателство за риска от тератогенност по време на първото тримесечие от бременността не е окончателно, не трябва да бъде изключвано наличие на повишен риск след прилагане на ангиотензин II рецепторни инхибитори. Докато няма контролирани епидемиологични данни по отношение на риска свързан с инхибиторите на ангиотензин II рецепторите, може да се приеме съществуването на риск при прилагането на тези продукти. Когато продължаването на терапията се счита за изключително важна, пациентите планиращи бременност, трябва да сменят антихипертензивното си лечение с алтернативно такова, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременността. Когато бременността се диагностицира, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение в случаите, когато това се налага.

Известно е, че лечението с ангиотензин II антагонисти по време на второто и третото тримесечие от бременността предизвиква фетотоксичност у човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепа, и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (виж също 5.3).

Ако лечението с ангиотензин II антагонисти е по време на второто и третото тримесечие от бременността, се препоръчва ултразвукова диагностика на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат наблюдавани отблизо за проява на хипотензия (виж също раздели 4.3 и 4.4).

Също така не е известно дали valsartan се отделя в кърмата. Наблюдавано е отделянето на Valsartan в млякото на плъхове. Майки които кърмят не трябва да приемат valsartan.

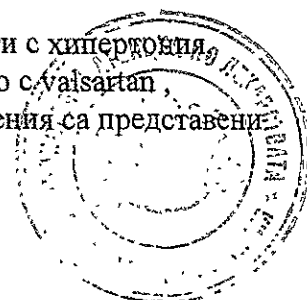
4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма провеждани проучвания на ефектите относно способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и използване на машини, трябва да се има в предвид, че могат да се появят при ортостатична хипотензия, замаяване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролирани клинични проучвания при пациенти с хипертония, общата честота на неблагоприятни и нежелани реакции е сравнявана с тези при плацебо. Нивото на нежелани реакции не е свързано с дозата или с продължителостта на лечението, с пола, възрастта или расата.

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



Безопасността на лечение с valsartan при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда е в съответствие с фармакологията на лекарствения продукт и е свързана основно подлежащото заболяване. Сериозни и нефатални реакции, наблюдавани при проучването на VALIANT с честота $\geq 0.1\%$ и считани за свързани с проучването на лекарствения продукт, са изброени в списъка по-долу.

Нежеланите лекарствени реакции, докладвани в клинични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност, с честота по-висока от 1% и изявяващи се по-често при valsartan отколкото при плацебо, са също включени в следния списък.

Честотата е определена по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Нередки ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$)

С неизвестна честота (не може да бъде преценено от наличните данни)

Сърдечни нарушения

Нечести: сърдечна слабост*.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система

Чести: ортостатична замаяност[#]

Нечести: синкоп*.

Редки: замаяност^{##}, невралгия.

Много редки: главоболие^{##}, леко и преходно разстройство на вкуса.

Нарушения на очите

Нечести: конюнктивит.

Нарушения на ушите и лабиринта

Нечести: световъртеж.

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица, кръвотечение от носа.

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, коремна болка.

Много редки: повръщане^{##}.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: бъбречно разстройство^{**##}, остра бъбречна слабост^{**}, бъбречна недостатъчност^{**}.

Нарушения на кожата и подкожна тъкан

Редки: ангионевротичен оток^{**}, обриви, сърбеж.

Нарушения на скелетно-мускулна и съединителна тъкан

Нередки: болки в гърба, мускулни схващания, миалгия, артрит.



Много редки: артралгия.

Метаболитни и хранителни нарушения

Нечести: хиперкалиемия*#.

Инфекции и масово опразитяване

Често: вирусни инфекции.

Нечести: инфекции на горните дихателни пътища, фарингит, синусит.

Много редки: гастроентерит, ринит.

Съдови нарушения

Необичайно: ортостатична хипотония#.

Необичайно: хипотония*##.

Рядко: васкулит.

Много рядко: кръвоизливи.

Общи разстройства и състояния

Нечести: умора, астения, едем.

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност, включително серумна болест.

Чердробно-жлъчни нарушения

Много редки: нарушена чернодробна функция.

Психични нарушения.

Нечести: депресия, безсъние, понижено либидо.

* Докладвано след инфаркт на миокарда.

Докладвано при сърдечна недостатъчност.

** Докладвано като нечесто след инфаркт на миокарда.

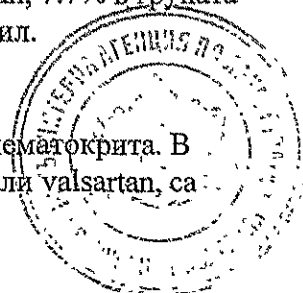
Докладвано по-често при сърдечна слабост (често: замаяност, бъбречно разстройство, хипотензия; нечесто: главоболие, гадене).

В проучването VALIANT основно четири странични явления са били регистрирани: а именно, хипотензия, нарушена бъбречна функция, кашлица и ангионевротичен оток. Странично явление, което най-често е водело до постоянно прекратяване на проучването на лекарствения продукт, е хипотензията: това явление е докладвано при 1.8% от пациентите лекувани с valsartan + каптоприл, сравнено с 1.4% от пациентите лекувани с valsartan и 0.8% от пациентите лекувани с каптоприл. Нарушената бъбречна функция е най-рядка при пациенти лекувани с каптоприл, а кашлицата е най-рядка при пациенти лекувани с valsartan. Няма разлика между лекарствените продукти по отношение на ангионевротичния оток.

Процентът на пациентите, които са прекратили употребата на лекарствения продукт вследствие на странично явление, е бил 5.8% за групата приемала valsartan, 7.7% в групата приемала каптоприл и 9.0% при пациенти лекувани с valsartan и каптоприл.

Лабораторни находки

Нечесто, valsartan може да бъде свързан с понижение на хемоглобина и хематокрита. В контролирани клинични изпитвания 0.8% и 0.4% от пациентите, приемали valsartan, са



показали значително понижение (>20%) съответно на хематокрита и хемоглобина. За сравнение, понижението в хематокрита и хемоглобина е било наблюдавано при 0.1% от пациентите приемащи плацебо.

Неутропения е била наблюдавана при 1.9% от пациентите, приемащи valsartan, в сравнение с 1.6% от пациентите, приемащи ACE - инхибитори, вкл. еналаприл 20 mg или лизиноприл 10 mg или 20mg, и сравнено с 0.8% от пациентите приемащи плацебо.

В контролирано клинично проучване е наблюдавано значително увеличение на серумните нива на креатинин, калий и общ билирубин при 0.8%, 4.4% и 6% от пациентите, приемащи valsartan, сравнено с 1.6%, 6.4% и 12.9% съответно при пациенти, приемащи ACE-инхибитори.

При пациенти след инфаркт на миокарда, при 4.2% от приемащите само valsartan са били наблюдавани повече от двукратно завишение на серумните нива на креатинин, а при пациентите, приемащи valsartan и каптоприл този процент е 4.8%, и съответно 3.4% при тези приемащи само капторил.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, повече от 50% увеличение в серумните нива на креатинин е наблюдавано при 3.9% от пациентите лекувани с valsartan , сравнено с 0.9% от пациентите приемащи плацебо. При тези пациенти е било наблюдавано и увеличение с повече от 20% в серумните нива на калий, като при лечение с valsartan тези пациенти са 10%, сравнени с 5.1% от пациентите приемащи плацебо.

При проучване на сърдечната недостатъчност, увеличение с над 50% е било наблюдавано в BUN (кръвен урея азот) при 16.6% от пациентите лекувани с valsartan, сравнено с 6.3% от пациентите приемащи плацебо.

Изолиран случай на повишение показателите на чернодробната функция е докладвано при пациенти лекувани с valsartan и страдащи от хипертония.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с valsartan може да доведе до значителна хипотония, солмоленост, циркулаторен колапс, и/или шок.

Лечение

Лечението е в зависимост от времето на поглъщане на продукта и тежестта на симптомите, като стабилизирането на циркулаторното състояние е от първостепенно значение.

На пациента трябва винаги да му бъде давано достатъчно количество въглен.

Ако хипотензията продължи, пациентът трябва да се сложи да легне по гръб, и трябва бързо да му бъдат дадени сол и обемно възстановителни препарати.

Valsartan не може да бъде отстранен от организма чрез диализа, вследствие на силното му свързване с плазмените протеини.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти, директен, АТС код: С09СА03

Активният хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система е ангиотензин II, който се образува от ангиотензин I посредством АСЕ. Ангиотензин II се свързва със специфични рецептори, разположени в клетъчните мембрани на клетките в различни тъкани. Той притежава широко разнообразие от физиологични ефекти, включително директното и индиректно участие в регулирането на кръвното налягане. Като мощен вазоконстриктор, ангиотензин II упражнява директен отговор на налягането. В допълнение той намалява отделянето на натрий и стимулира секрецията на алдостерон.

Valsartan е орално активен специфичен антагонист на ангиотензин II рецепторите. Той действа избирателно върху AT_1 -рецепторите, отговорни за активността на ангиотензин II. Повишаването плазмените нива на ангиотензин II вследствие блокадата на AT_1 рецепторите от valsartan, повишава активността на AT_2 рецепторите, което изглежда компенсирателно AT_1 рецепторните ефекти. Valsartan не показва никаква частична активност на агонист по отношение на AT_1 рецептори и има голям (около 20,000 пъти по-голям) афинитет към AT_1 рецептори, в сравнение този към AT_2 рецептори.

Valsartan не подтиква АСЕ, също известна като кининаза II, която преобразува ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не следва да се очаква потенциране на свързани с брадикинина ефекти. В клиничните проучвания, в които valsartan е сравняван с АСЕ-инхибитор, при пациентите лекувани с valsartan честотата на случаите със суха кашлица е била значително по-малка ($P < 0.05$), в сравнение с пациентите лекувани с АСЕ-инхибитор (2.6% срещу 7.9%, съответно). В клинично проучване пациентите, които са били със суха кашлица по време на лечението с АСЕ-инхибитор са 68,5%, тези лекувани с valsartan са 19,5% и 19% от тези приемали тиазидов диуретик са имали кашлица ($p < 0.05$). Valsartan нито се свързва, нито блокира други хормонални рецептори или йонни канали, които да имат важно значение в сърдечно-съдовата регулация.

Хипертония

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

При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием реален антихипертензивен ефект е налице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

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

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58,4 $\mu\text{g}/\text{min}$; амлодипин: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). След 24 седмици, UAE е намалена

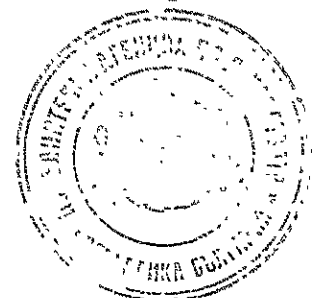
($p < 0,001$) с 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи.

Проучването Diovon Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 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) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да установи оптималната доза валсартан за редуциране на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентната промяна в UAE е значително намалена с 36% от изходната стойност с валсартан 160 mg (95% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими редукции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Пресен миокарден инфаркт

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) е рандомизирано контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациенти с остър миокарден инфаркт и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване $\leq 40\%$ 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 началото на симптомите на миокарден инфаркт. Средният период на лечение е две години. Първичната крайна точка е времето на настъпване на смърт поради всякакви причини (обща смъртност). Валсартан е също толкова ефективен, колкото каптоприл по отношение на намаляването на общата смъртност след миокарден инфаркт. Общата смъртност е подобна в групите с валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не добавя допълнителна полза спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност в зависимост от възрастта, пола, расата, изходните терапии или основното заболяване. Валсартан е ефективен и в удължаване на времето до, и в редуциране на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализации по повод на сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, реанимирано спиране на сърцето и нефатален инсулт (вторична съставна крайна точка). Профилът на безопасност на валсартан е съответства на клиничното протичане при пациентите, лекувани след прекаран миокарден инфаркт. По отношение на бъбречната функция е наблюдавано удвояване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4,8% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция настъпват при 1,1% от пациентите, лекувани с валсартан, 1,3% пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 0,8% от пациентите, лекувани с каптоприл. Оценка на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите прекарвали миокарден инфаркт. Няма разлика в съставната смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от проучването лечение смъртността е по-ниска в групата на пациентите лекувани с бета-блокери, което показва, че познатата полза от бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

Сърдечна недостатъчност



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

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

В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор ($n=366$), ползите при заболяемостта са по-големи при пациенти, които не приемат ACE инхибитор. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена с валсартан, в сравнение с плацебо с 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо) и съставната смъртност и риска за заболяемостта са значително намалени с 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 с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът за заболяемост са значително намалени с 18,3% (95% CI: 8% to 28%) с валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

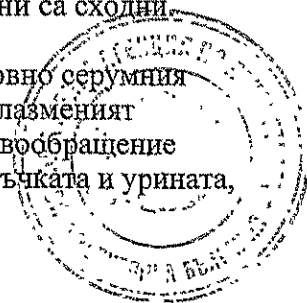
В общата популация на Val-HeFT пациентите, лекувани с валсартан, показват в сравнение с плацебо значимо подобрение на класа по NYHA, признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност включително диспнея, умора, отоци и хрипове. Пациентите, приемащи валсартан имат по-добро качество на живот в сравнение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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на Valsartan след орално приложение е бърза, въпреки че абсорбираните количества варират значително. Средната абсолютна бионаличност за valsartan е 23%. Valsartan показва мулти-експоненциално спадаща кинетика ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа).

При тествания дозов диапазон фармакокинетиката на valsartan е линейна. Няма промяна в кинетиката на valsartan след повторно приложение, и се отбелязва лека кумулация при еднократно дневно приложение. Плазмените концентрации при мъже и жени са сходни.

Valsartan се свързва във висока степен със серумния протеин (94-97%), основно серумния албумин. Постоянното ниво на обема на разпределение е около 17 литра. Плазменният клирънс е относително бавен (около 2 l/час), сравнен с чернодробното кръвообращение (около 30 l/час). Елиминацията на valsartan се осъществява основно чрез жлъчката и урината,



като непроменено съединение. При нормални нива на гломерулна филтрация (120 ml/мин) бъбречният клирънс е около 30% от общия плазмен клирънс. Хидроксид метаболит се открива в плазмата в ниски нива (по-малко от 10% от valsartan AUC). Този метаболит е фармакологично неактивен. След орално приложение 83% се екскретират с изпражненията и 13% с урината, главно като непроменено съединение.

Когато valsartan е приеман с храната, AUC на препарата се намалява с около 48%, въпреки че 8 часа след приема плазмените нива на valsartan са сходни при групата, приемала продукта на гладно и тази приемала го с храната. Това понижение на AUC не е свързано с клинично значимо понижение на терапевтичния ефект.

Средните стойности на времето за достигане на върхова концентрация и времето на полуживот на valsartan при пациенти със сърдечна недостатъчност са сходни с тези при здрави доброволци. AUC и C_{max} стойностите на valsartan са почти пропорционални на увеличението на дозата в рамките на клиничните дозови нива (40 до 160 mg два пъти на ден). Средният фактор на акумулация е около 1.7. Директният клирънс на valsartan след орално приложение е около 4.5 l/час. Възрастта не повлиява директния клирънс на медикамента при пациенти, страдащи от сърдечна недостатъчност.

Специални групи от населението:

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на valsartan в сравнение с млади пациенти, като се препоръчват по-ниски начални дози (40 mg).

Увредена бъбречна функция

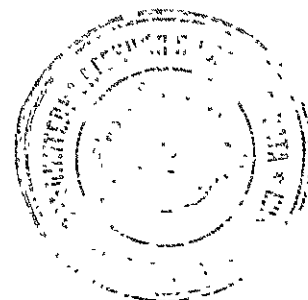
Както се и очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е наблюдавана връзка между бъбречната функция и общото разпределение на valsartan. Ето защо, коригиране на дозата не се налага при пациенти с леки бъбречни увреждания (креатининов клирънс 20-50 ml/мин). Съществуват ограничени данни за пациенти със средни до тежки увреждания на бъбречната функция, поради което в тези случаи се препоръчва начална доза от 40 mg. Няма провеждани проучвания при пациенти, подлагани на диализа. Независимо от това, valsartan се свързва във висока степен с протеините и е малко вероятно той да се елиминира чрез диализа.

Увредена чернодробна функция

При фармакодинамични изпитвания при пациенти с леки (n=6) до средно-тежки (n=5) нарушения на чернодробната функция, експозицията на valsartan е увеличена почти двукратно, в сравнение с тази при здрави доброволци. Няма налична информация за пациенти с тежки чернодробни увреждания.

При пациенти със сърдечна недостатъчност:

Средното време за достигане на пикови концентрации и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези, наблюдавани при здрави доброволци. AUC и C_{max} стойностите на валсартан са почти пропорционални с повишаване на дозата над клиничния дозов интервал (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/час. Възрастта не засяга привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, събрани въз основа на обичайните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност, не разкриват особен риск за човека.

В предклиничните проучвания за безопасност, високи дози на valsartan (200 до 600 mg/kg телесно тегло) са предизвикали понижаване в параметрите на червените кръвни клетки у плъхове (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и промени в бъбречната хемодинамика (малко увеличение на плазмената урея, хиперплазия на бъбречните каналчета и базофилия при мъжките индивиди). Подобни дози при маймуни мармозет са довели до подобни изменения, въпреки че те са били по-тежки, особено в бъбреците, където промените са се развили до нефропатия, което е довело до увеличаване на уреята и креатинина.

И при двата вида също се наблюдава хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Всички промени са били приети като резултат от фармакологичното действие на valsartan, което предизвиква продължителна хипотензия, особено при маймуните мармозет. Хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки не изглежда да е от значение при хора, приемащи препоръчаните дози valsartan.

Няма индикации за мутагенеза, кластогенност или карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Натриев кроскармелозат

Повидон К29-К32

Талк

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Поливинилов алкохол

Макрогол 3350

Талк

Лецитин (съдържа соево масло) (E322)

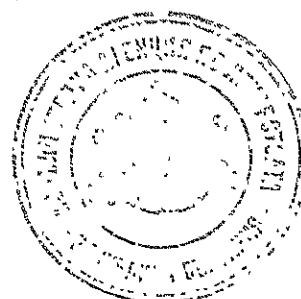
Титанов диоксид (E171)

SARTEG 40 mg, 80 mg и 160 mg съдържат жълт железен оксид (E172)

SARTEG 80 mg и 160 mg съдържат също червен железен оксид. (E172)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.



6.3 Срок на съхранение

2 години за таблетки пакетирани в PVC/PE/PVDC-Al блистер.
30 месеца за таблетки пакетирани в полиетиленова банка.

6.4 Специални мерки за съхранение

PVC/PE/PVDC-Al блистери: Да не се съхранява при температура над 30°C. Да се съхранява в оригинална опаковка за предпазване от светлина и влага.
Полиетиленова банка : да се съхранява в оригинална опаковка за предпазване от светлина и влага.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC-Al блистер.
Размер на опаковка: 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 филмирани обвити таблетки
Полиетиленова банка (ПЕ).
Размер на опаковката: 7, 14, 28, 56, 98, 100 и 280 филмирани обвити таблетки

Възможно е някои размери на опаковките да не бъдат продавани.

6.6 Специални мерки за унищожаване

Няма специални изисквания.
Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожаван в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC, H-1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SARTEG 80 mg: 20080155/11.08.2008
SARTEG 160 mg: 20080156/11.08.2008

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

SARTEG 80 mg: 4516/23.03.2009
SARTEG 160 mg: 4517/23.03.2009

10. ДАТА НА ПРЕРАЗГЛЕЖДАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари, 2010

