

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VALTENSIN
ВАЛТЕНЗИН

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
VALTENSIN

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една филмирана таблетка:

Една филмирана таблетка Valtensin 40 mg съдържа Valsartan 40 mg.

Една филмирана таблетка Valtensin 80 mg съдържа Valsartan 80 mg.

Една филмирана таблетка Valtensin 160 mg съдържа Valsartan 160 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- Артериална хипертония.
- В комплексната терапия на сърдечната недостатъчност.
- За подобряване на преживяемостта след инфаркт на миокарда при клинично стабилни пациенти с признаци, симптоми или радиологични данни за левокамерна недостатъчност и/или левокамерна систолна дисфункция.

4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание! Приема се перорално с достатъчно количество течност, независимо от приема на храна.

- Артериална хипертония:

Препоръчителна дневна доза на Valtensin е 80 mg еднократно дневно, независимо от пола и възрастта на пациента. Значим антихипертензивен ефект се проявява в рамките на 2 седмици след началото на лечението, като максимален ефект се наблюдава след 4 седмици. Ако след 4 седмично лечение не се получи задоволителен ефект, дневната доза може да се повиши до 160 mg или да се добави диуретик.

Не се налага коригиране на началната дозата при пациенти в напреднала възраст, пациенти с леко и средно по-степен бъбречно увреждане и такива с лека и средностепенна чернодробна недостатъчност с небилиарна етиология и без холестаза.

Valtensin може да се прилага в комбинация с други антихипертензивни продукти.

- В комплексната терапия на сърдечната недостатъчност:

Препоръчителната начална доза Valtensin е 40 mg два пъти дневно. Постепенно повишаване на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се извършва до максимално поносимата от пациента доза. Може да се разгледа

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-14415 / 06-11-06 11-14413 / 11-14414
705 / 17-10-06	<i>Allen J.</i>



възможността за намаляване на дозата на едновременно прилаганите диуретици. Максималната дневна доза е 320 mg, разделена на два приема. Оценката на състоянието на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва и оценка на бъбречната функция.

- След миокарден инфаркт:

Лечението с Valtensin може да започне 12 часа след миокарден инфаркт. Препоръчителната начална доза е 40 mg дневно. След 7 денов приложение, дозата може да се повиши на 40 mg два пъти на ден с последващо титриране до прицелна поддържаща дневна доза от 160 mg два пъти на ден, ако тя се толерира добре от пациента. Ако възникне симптоматична хипотония или бъбречна дисфункция трябва да се разгледа възможността за редуциране на дозата.

Valtensin може да се прилага едновременно с останалата стандартна терапия, давана след миокарден инфаркт, като тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери и статини.

Деца:

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към valsartan или към някое от помощните вещества;
- Бременност;
- Деца.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Пациенти с хипонатриемия и/или хиповолемия

При пациенти с изразена хипонатриемия и/или хиповолемия (напр. такава дължаща се на терапия с високи дози диуретици) в редки случаи може да настъпи симптоматична хипотония. Тя може да се избегне, като се преустанови приемането на диуретици и се коригират хипонатриемията и хиповолемията преди започване на лечението с valsartan. В случай на поява на рязък спад на артериалното налягане е необходимо пациентът да се постави в хоризонтално положение и при нужда да се приложи интравенозно физиологичен разтвор.

Стеноза на бъбречната артерия

Въпреки че не са установени значителни промени в бъбречната хемодинамика, в серумния креатинин или в нивото на кръвната урея при приложение на valsartan при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии, той трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти, поради възможно влошаване на бъбречната функция, наблюдавано при лечение с други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Увредена бъбречна функция

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Поради липса на опит с приложение на valsartan при пациенти с тежка-степен



на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min) е препоръчително той да се прилага с повишено внимание.

Увредена чернодробна функция

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека и средностепенна чернодробна недостатъчност. Valsartan се елиминира в непроменен вид основно чрез жлъчката и затова при пациенти с обструкция на жлъчните пътища се наблюдава понижен клирънс. При тези пациенти valsartan трябва да се прилага с повишено внимание.

Сърдечна недостатъчност/След миокарден инфаркт

Приложението на valsartan при пациенти със сърдечна недостатъчност или след миокарден инфаркт, често води до намаляване на артериалното налягане. Обикновено не се налага прекратяване на терапията, заради персистираща симптоматична хипотония, когато се спазват препоръките за дозиране. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение на такива болни с valsartan.

Като следствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са възможни промени в бъбречната функция на някои предразположени индивиди. При болни с тежка сърдечна недостатъчност, при които бъбречната функция зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и с антагонисти на ангиотензиновите рецептори може да предизвика олигурия и/или прогресивна азотемия и рядко остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Оценката на състоянието на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва и оценка на бъбречната функция.

При пациенти със сърдечна недостатъчност е необходимо повишено внимание при комбинираното приложение на ангиотензин II рецепторен блокер (valsartan) с АСЕ-инхибитор и бета-блокер.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

В организма valsartan не се подлага на значителни метаболитни промени и затова не се очаква той да участва в клинично значими лекарствени взаимодействия, като метаболитна индукция или инхибиция на цитохром Р450 системата. Независимо, че valsartan се свързва във висока степен с плазмените протеини, в проучвания *in vitro* не се установяват никакви взаимодействия на това ниво с други молекули с висок афинитет към плазмените протеини като диклофенак, фуросемид и варфарин.

Комбинираното приложение на valsartan с калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да повиши риска от развитие на хиперкалиемия, както и повишение на серумния креатинин при болни със сърдечна недостатъчност. Ако едновременното приложение на



такива продукти е наложително, то трябва да става внимателно при редовен контрол на плазмения калий.

Не са установени клинично значими взаимодействия при фармакокинетични клинични изследвания с използване на *циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, амлодитин, глибенкламид*.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Valsartan е противопоказан по време на бременността. Лекарствените продукти инхибиращи дейността на ренин-ангиотензин системата могат да предизвикат увреждане и дори смърт на плода, ако се прилагат при бременни жени през второто и третото тримесечие на бременността. При установяване на бременност в хода на лечението с valsartan е необходимо незабавно прекратяване приема на продукта.

Употреба по време на кърмене

Няма данни за екскреция на valsartan в кърмата при хора. Такава е установена при плъхове. Поради това не се препоръчва употребата на valsartan по време на кърмене. Ако приложението му е наложително, трябва да се преустанови кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението с valsartan при отделни пациенти може да се наблюдава временно поява на отпадналост и световъртеж, което може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Артериална хипертония

В по-голямата си част нежеланите лекарствени реакции при лечение с valsartan са леки, преходни и обикновено не налагат прекратяване на терапията. Сумарната честота на нежеланите реакции при лечение с valsartan е сравнима с плацебо.

Не е установена дозова зависимост, нито зависимост от пола, възрастта, расата или дневния режим с общата честота на регистрирани нежелани реакции. Най-честите причини за прекъсване на терапията с valsartan са главоболие и замаяване.

По-чести нежелани реакции (>1%), наблюдавани при лечение с valsartan са следните: вирусни инфекции, умора, абдоминална болка, главоболие, замаяност, инфекции на горните дихателни пътища, кашлица, диария, ринит, синусит, фарингит, гадене, едем, артралгия.

Ортостатична хипотония е наблюдавана в около 1%.

Други нежелани реакции, установявани с по-ниска честота (0.2-1%) са:

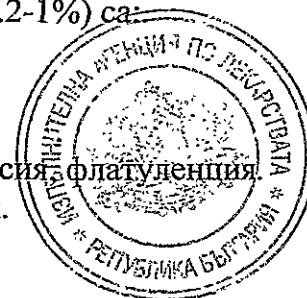
Общи: алергични реакции и астения.

Сърдечно-съдови: палпитации.

Кожни: пруритус, обрив.

Гастро-интестинални: констипация, сухота в устата, диспепсия, флатуленция.

Мускуло-скелетни: болки в гърба, мускулни крампи, миалгии.



Неврологични/Психиатрични: неспокойство, инсомния, парестезии, сомнолентност, вертиго.

Респираторни: диспнея.

Уро-генитални: понижено либидо.

Други регистрирани нежелани реакции с по-ниска честота са : гърдна болка, синкоп, анорексия, повръщане и ангиоедем.

Сърдечна недостатъчност

Профилът на нежеланите събития при приложение на valsartan при сърдечна недостатъчност е свързан с фармакологичното действие на лекарствения продукт и състоянието на пациентите.

Наблюдавани са следните нежелани реакции с честота над 2%: замайване, хипотония, диария, артралгия, умора, болки в гърба, ортостатизъм, хиперкалиемия.

Други наблюдавани нежелани явления с честота над 1% са главоболие, гадене, бъбречно засягане, синкоп, замъглено зрение, абдоминални болки, вертиго.

След миокарден инфаркт

Профилът на безопасност на valsartan съответства на фармакологичните свойства на лекарствения продукт и наличните заболявания, сърдечно-съдовите рискови фактори и терапевтичния курс на пациентите, включени на лечение с valsartan след инфаркт на миокарда.

Нежеланите реакции са главно сърдечно-съдови и като цяло са свързани с подлежащото заболяване. По-често (>0.1%) се наблюдават хипотония, кашлица, покачване на серумния креатинин, обрив.

Промени в лабораторните показатели:

Наблюдаваните промени в лабораторните показатели рядко са от клинично значение. Най-често се регистрира хиперкалиемия. Обратимо леко повишение на кръвната урея, серумния креатинин и общия билирубин е наблюдавано при малка част от пациентите, лекувани с valsartan. Слабо понижаване на хематокрита и хемоглобина се наблюдава често, но не е клинично значимо и не изисква преустановяване на лечението. Наблюдавани са и редки случаи на неутропения. Слабо повишаване на чернодробните ензими се наблюдава рядко и обикновено е бързопреходно след прекратяване на терапията.

4.9. Предозиране

Въпреки липсата на данни за предозиране с valsartan, ако се установят клинични данни за предозиране се провежда симптоматично и поддържащо лечение. Терапията с valsartan трябва да се прекрати и пациентът да се постави под лекарско наблюдение. Лечебните мероприятия зависят от естеството и тежестта на клиничните симптоми и включват мерки за намаляване на абсорбцията и за ускоряване на елиминирането, както и за поддържане на основните жизнени функции. Очакваните симптоми на предозиране основно могат да бъдат свързани с развитие на хипотония. Ако се установи тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее бързо нужното количество физиологичен разтвор. Виталните показатели



трябва да бъдат мониторирани и при необходимост трябва да се назначи симптоматично лечение. Valsartan не се елиминират чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - C09C A03

Valsartan е перорален, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист.

Механизъм на действие:

Ангиотензин II (получаващ се от ангиотензин I под действието на ангиотензин конвертирация ензим - АСЕ, кининаза II) е мощен вазоконстриктор, основен вазоактивен хормон на системата ренин-ангиотензин и важен фактор в патофизиологичния механизъм на артериалната хипертония. Той стимулира също така и секрецията на алдостерон от надбъбречната кора. Valsartan блокира вазоконстрикторният ефект и секрецията на алдостерон, предизвикани от ангиотензин II чрез селективно блокиране на свързването на ангиотензин II към AT₁ рецепторите, разположени в много тъкани (напр. гладката съдова мускулатура, адреналните жлези, бъбреците и сърцето). Съществуват и AT₂ рецептори, намиращи се в различни тъкани, но с неясна връзка със сърдечно-съдовата хомеостаза. Valsartan се свързва специфично с AT₁ рецепторите проявявайки много по-голям (над 20 000 пъти) афинитет към AT₁ рецепторите, отколкото към AT₂ рецепторите.

Valsartan не инхибира АСЕ (кининаза II, ензим конвертиращ ангиотензин I в ангиотензин II и понижаващ брадикинина). Поради липсата на ефект върху АСЕ и липсата на потенциращ ефект върху брадикинина или субстанция Р, антагонистите на ангиотензин II не се свързват с появата на кашлица. Valsartan нито се свързва, нито блокира други хормонални рецептори или йонно транспортни системи, което би оказало влияние върху сърдечно-съдовата регулация.

Фармакодинамика:

Хипертония

Приложението на valsartan при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане, без да повлиява пулса.

Антихипертензивният ефект на valsartan е резултат от дилатация на резистентните кръвоносни съдове, което се дължи главно на липсващия ефект на ангиотензин II, отчасти на намалената активност на симпатиковата нервна система и на липсващия ефект на алдостерона.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, антихипертензивен ефект се наблюдава след два часа, а максимален ефект настъпва след 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава 24 часа след приема. При многократен прием, независимо от дозировката, максимален ефект върху кръвното налягане се постига в рамките на 2-4 седмици и се запазва в хода на дългосрочното лечение. В комбинация с хидрохлоротиазид се постига значителен адитивен ефект в понижаването на кръвното налягане.

Внезапно преустановяване на терапията с valsartan не предизвиква рязко покачване на кръвното налягане или други неблагоприятни клинични реакции.



Не се наблюдават промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, серумната глюкоза на гладно и пикочната киселина.

Сърдечна недостатъчност

Valsartan прилаган на пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II-IV NYHA), води до значително подобряване в крайното белодробно капилярно налягане (PCWP) системната съдова резистентност (SVR), сърдечния дебит (CO), систолното кръвно налягане (СВР) и фракцията на изтласкване. Освен това се наблюдава значително понижаване на изходните нива на плазмения норадреналин и мозъчния натриуретичен пептид (BNP).

Чрез тези механизми valsartan подобрява физическия капацитет, качеството на живот на лекуваните пациенти, намалява заболяемостта и удължава времето до първата хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

След миокарден инфаркт

Valsartan прилаган на пациенти след преживян миокарден инфаркт и с данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или прояви на левокамерна систолна дисфункция, е показал еднаква ефективност с sartopril в понижението на общата смъртност. Valsartan е също така ефективен и за понижаване на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност и рецидив на инфаркт на миокарда, както и в подобряването на времето до първо патологично събитие на сърдечно-съдова смърт.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение valsartan се абсорбира бързо, независимо че абсорбираното количество варира значително. Средната абсолютна бионаличност на valsartan е 23%. Valsartan има биекспоненциална кинетична крива със средна продължителност на полуживот от около 6 часа.

В изследваните дозови интервали фармакокинетиката на valsartan е линейна. Не се наблюдават промени в кинетиката при многократно приложение и степента на кумулиране е ниска при еднократна дневна доза. При мъже и жени плазмените концентрации са сходни.

Valsartan се свързва във висока степен с плазмените протеини (94-97%), основно със серумния албумин. Обемът на разпределение в steady state е нисък (около 17 L). Плазменият клирънс е сравнително нисък (около 2 l/h) в сравнение с чернодробния кръвоток (около 30 l/h). Около 70% от абсорбирания valsartan се излъчва чрез фекалиите и около 30% с урината, предимно в непроменен вид.

При приемане на valsartan по време на хранене, площта под кривата плазмена концентрация/ време (AUC) се редуцира с 48%. 8 часа след приема обаче, плазмените концентрации на valsartan в групите с и без хранене са сходни. Редуцирането на AUC не се придружава от клинично значимо понижаване на терапевтичния ефект и следователно valsartan може да се приема със или без храна.

При болните със сърдечна недостатъчност средното време за достигане на пикова концентрация и времето на полуживот на valsartan са подобни на определените при здрави хора. Стойностите на AUC и C_{max} на valsartan се увеличават линейно и са почти пропорционални на увеличението на дозата в



клиничния дозов интервал (40 до 160 mg, два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1.7. Реналният клирънс на valsartan след перорален прием е приблизително 4.5 L/h. Възрастта не повлиява реналния клирънс при болни със сърдечна недостатъчност.

Специфични групи пациенти

Напреднала възраст

При някои пациенти в напреднала възраст се наблюдава по-голямо общо разпределение на valsartan, в сравнение с по-млади индивиди. Тези промени нямат никаква клинична зависимост.

Нарушена бъбречна функция

Поради ниския бъбречен клирънс на valsartan /само 30% от общия плазмен клирънс/ не се наблюдава връзка между бъбречната функция и общото разпределение на valsartan и затова не се налага адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция. Не са провеждани проучвания при пациенти на диализа. Valsartan се свързва във висока степен с плазмените протеини и следователно е малко вероятно да се отдели чрез диализа.

Чернодробни увреждания

Около 70% от абсорбираната доза се излъчва чрез жлъчката, предимно в непроменен вид. Valsartan не претърпява значителна биотрансформация и общото разпределение на valsartan не корелира със степента на чернодробно засягане. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност с небилиарна етиология и без холестаза. AUC за valsartan приблизително се удвоява при пациенти с билиарна цироза или обструкция на жлъчните пътища.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В редица проведени предклинични проучвания за безопасност при различни животински видове не са установени данни за системна или органоспецифична токсичност, с изключение на фетотоксичност. Поколенията на плъхове, получили 600 mg/kg през последния триместър от бременността и по време на лактация, показва леко намалена преживяемост и забавено развитие. Основните резултати от предклиничните проучвания се свързват с фармакологичното действие на активното вещество и не са демонстрирали никаква клинична значимост.

Няма данни за мутагенност, кластогенност или карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone K29-K32
Talc
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica



Съдържание на филмовото покритие:

Polyvinyl alcohol

Talc

Titanium dioxide

Macrogol 3350

Lecitin

Iron Oxide Yellow (за таблетките от 40, 80 и 160 mg)

Iron Oxide Red (за таблетките от 80 и 160 mg)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

1 (една) година от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

По 7 таблетки блистер от AL/AL фолио, по 4 блистера в кутия.

По 14 таблетки в блистер от AL/AL фолио, по 2 блистера в кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Лекарственият продукт да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД,

Бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

гр. София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2006 г.

