

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**VALSARCLEUS
БАЛСАРКЛЕУС**

**ИАЛ
ОДОБРЕНО!**

ДАТА 11.08.2008

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VALSARCLEUS 40mg film coated tablets
БАЛСАРКЛЕУС 40 mg филмирани таблетки

VALSARCLEUS 80mg film coated tablets
БАЛСАРКЛЕУС 80 mg филмирани таблетки

VALSARCLEUS 160mg film coated tablets
БАЛСАРКЛЕУС 160 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: една филмирана таблетка Валсарклеус 40 mg съдържа валсартан 40 mg;
помощни вещества: 21.11 mg лактоза монохидрат и 0.126 mg лецитин (съдържащ соево масло)

Лекарствено вещество: една филмирана таблетка Валсарклеус 80 mg съдържа валсартан 40 mg;
помощни вещества: 42.22 mg лактоза монохидрат и 0.252 mg лецитин (съдържащ соево масло)

Лекарствено вещество: една филмирана таблетка Валсарклеус 160 mg съдържа валсартан 160mg
помощни вещества: 84.44 mg лактоза монохидрат и 0.504 mg лецитин (съдържащ соево масло)

За пълен списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Валсарклеус 40 mg: жълти, овални, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки, 9 x 4.5 mm, с делителна черта от едната страна и маркирано "V" на другата.

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

Валсарклеус 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 инфаркт на миокарда

Валсарклеус е показан за подобряване преживяемостта в началния (12 часа - 10 дни) период след инфаркт на миокарда при клинично стабилизирани пациенти, с признаци, симптоми или радиологично доказателство на лявокамерна слабост и/или с нарушена ляво-камерна систолна дисфункция (виж Раздел 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

Таблетката трябва да се преглътне с достатъчно количество течност (една чаша вода). Таблетката може да бъде приемана с или без храна .

Хипертония

Препоръчителната доза на Valsarcleus при повечето пациенти е 80 mg, веднъж дневно. Анти-хипертензивен ефект се наблюдава в период от две седмици, а максималния ефект се проявява след 4 седмици. При пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано правилно, дозата може да бъде увеличена до 160 mg. По-нататъшно понижение на кръвното налягане може да бъде постигнато и чрез добавяне на диуретик от рода на hydrochlorothiazide.

Valsarcleus може също така да се прилага заедно с други антихипертензивни продукти.

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 (креатининов клирънс 20-50 ml/min). При пациенти с тежко бъбречно увреждане valsartan е противопоказан. (виж раздел 4.3.)

Употреба при пациенти със съдов-обем 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 Valsarcleus . (виж раздел 4.3).

Употреба при деца и юноши:

Valsartan 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 Valsartan 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.



Valsartan 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 АСЕ-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/мин). Поради това valsartan 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:

Valsartan 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 Valsartan (виж раздел 4.3).

Употреба при деца и юноши:

Valsartan 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.

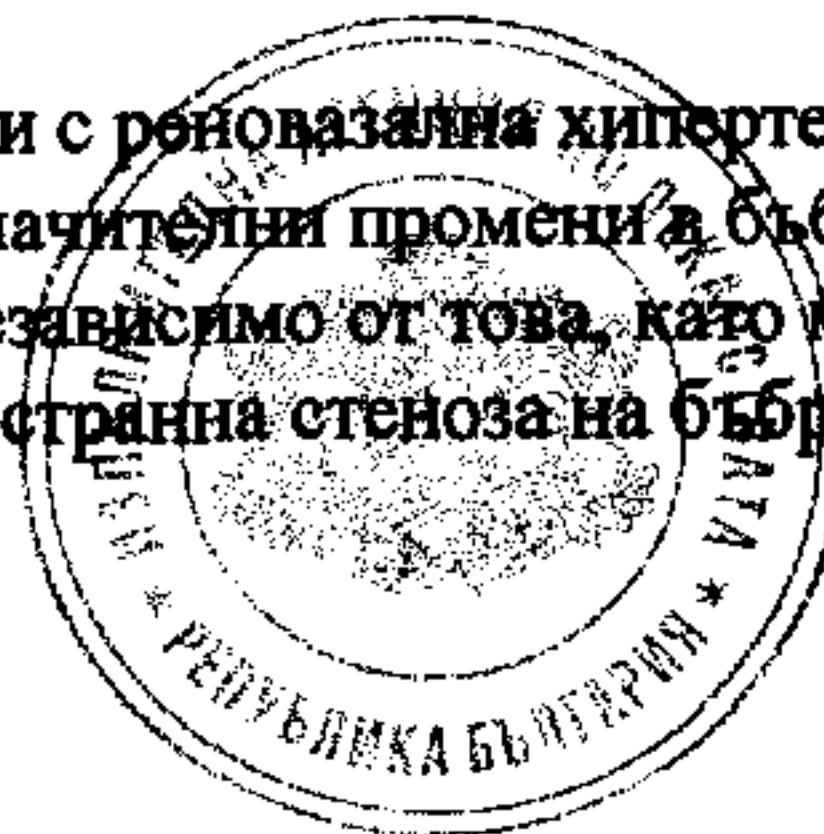
Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

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. Натрия и/или намаления 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.

След инфаркт на миокарда

Двойната комбинация на captopril и valsartan не е показала допълнителна клинична полза, вместо това се повишава риска от нежелани реакции в сравнение с лечение със съответните продукти /вж.5.1 Фармакодинамични свойства и 4.8 Нежелани ефекти/ Поради това, съвместната употреба на тези продукти не се препоръчва.

С повишено внимание се започва лечение на пациенти след инфаркт на миокарда. Оценката на пациентите след инфаркт на миокарда трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция. (виж раздел 4.2).

Употребата на valsartan при пациенти след инфаркт на миокарда често е придружена от понижение на кръвното налягане, но обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония. Необходимо е препоръчителните дози да се следят.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от ACE-инхибитори, бета - блокери и valsartan не е показала клинична полза. (виж раздел 5.1). Тази комбинация по всяка вероятност увеличава риска от нежелани реакции, поради което не е препоръчвана.

Употребата на valsartan при пациенти със сърдечна недостатъчност обичайно води до известно понижение на кръвното налягане, но при спазване на препоръчаните дози, обикновено лечението не бива да бъде прекъсвано поради продължителна симптоматична хипотензия. Необходимо е особено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност.

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.

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 ACE инхибитори. Няма опит по отношение на едновременната употреба на valsartan и литий. В тази връзка, се препоръчва мониториране на серумните нива на лития.

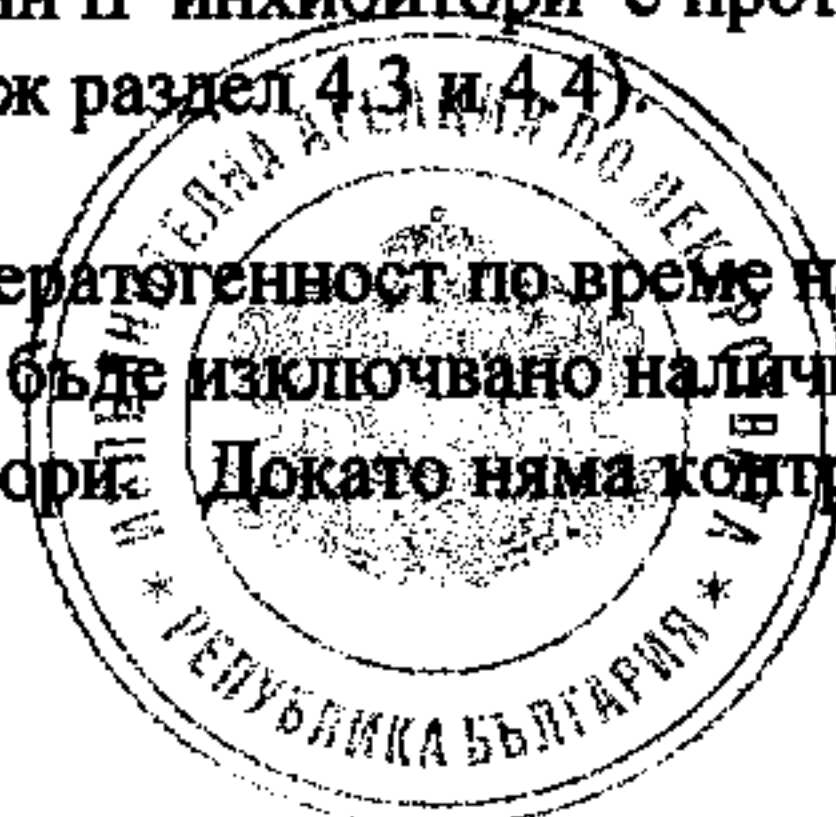
Няма взаимодействия с клинично значение, които да са били наблюдавани при комбинирано приложение на Valsartan със следните продукти: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, и глибенкламид.

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 бремеността (виж раздел 4.4). Употребата на ангиотензин II инхибитори е противопоказано по време на второто и третото тримесечие от бремеността (виж раздел 4.3 и 4.4).

Въпреки че епидемиологичното доказателство за риска от тератогенност по време на първото тримесечие от бремеността 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.

Бebета, 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, замайване 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 продължителността 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 системо-органични 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 често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$ 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: конюктивит.

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 кожа 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.



Чернодробно-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 уреен 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, солмоментност, 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, пациента 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, следствие на силното му свързване с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти, директен, АТС код: C09CA03

Активният хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система е ангиотензин II, който се образува от ангиотензин I посредством ACE. 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 AT₁-рецепторите, отговорни за активността на ангиотензин II. Повишаването на плазмените нива на ангиотензин II вследствие блокадата на AT₁ рецепторите от Valsartan, повишава активността на AT₂ рецепторите, което изглежда компенсира AT₁ рецепторните ефекти. Valsartan не показва никаква частична активност на агонист по отношение на AT₁ рецептори и има голям (около 20,000 пъти по-голям) афинитет към AT₁ рецептори, в сравнение този към AT₂ рецептори.

Valsartan не подтиска ACE, 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 ACE-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 ACE-инхибитор (2.6% срещу 7.9%, съответно). В клинично проучване пациентите, които са били със суха кашлица по време на лечението с ACE-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 valsartan на пациенти с хипертония води до ~~понижение на кръвното налягане~~ без да се повлиява пулсовата честота.

При повечето пациенти, антихипертензивната активност се проявява в рамките на 2 часа и максималното понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 4-6 часа след приложението



на единична доза. Антихипертензивния ефект продължава 24 часа след приложението. При повторно приемане на доза максималното понижение на кръвното налягане се задържа в рамките на 2-4 седмици и се поддържа по време на дългосрочното лечение. Значително допълнително понижение на кръвното налягане се постига при съвместна употреба с хидрохлортиазид.

Рязкото прекратяване на Valsartan не се свързва с възвратна хипертония или други странични клинични ефекти.

След инфаркт на миокарда

Проучването VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) е проведено като рандомизирано, контролирано, многонационално, двойно-сляпо клинично проучване, включващо 14,703 пациента с остър инфаркт на миокарда и симптоми, или радиологично доказана конгестивна и/или ляво-камерната систолна дисфункция (демонстрирана като изтласкване на порция $\leq 40\%$ съответно за радионуклидна вентрикулография или $\leq 35\%$ съответно за ехокардиография или камерна контрастна ангиография). В рамките на 12 часа до 10 дни от началото на симптомите на инфаркт на миокарда, пациентите са били случайно разпределени в групи приемащи Valsartan, каптоприл или и двата препарата заедно. Продължителността на лечение е била средно две години.

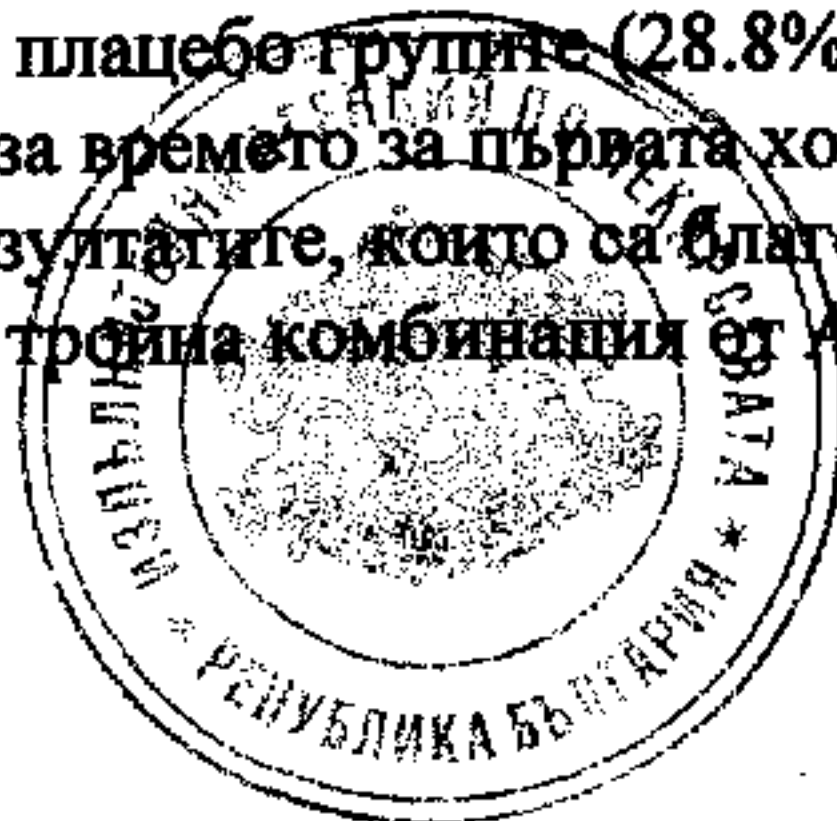
Valsartan е с еднаква ефикасност както каптоприл по отношение на намалението на смъртността след инфаркт на миокарда. Нивата на смъртността с причини от всякакъв род са сходни при групите лекувани с valsartan (19.9%), с каптоприл (19.5%) и Valsartan + каптоприл (19.3%). Съвместната употреба на valsartan и каптоприл не носи допълнителни ползи, в сравнение със самостоятелната употреба на каптоприл. Няма разлика между valsartan и каптоприл в случаите на смъртност с полиетиологичен характер, по отношение на пол, възраст, раса, третиране извършено при започване на инфаркта на миокарда, или основно заболяване. Valsartan също така забавя и намалява случаите на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализация вследствие на сърдечна недостатъчност, нов миокарден инфаркт, реанимацията вследствие сърдечен арест, и не леталните случаи на инфаркт.

Няма разлика в случаите на смъртност с полиетиологичен характер, сърдечно-съдови причини или заболяемост през време на съвместното приложение на бета-блокери и Valsartan и каптоприл, Valsartan самостоятелно или самостоятелно приложение на каптоприл. Независимо от проучването на лечението с медикамента, смъртността е по-ниска в групата с пациенти приемащи бета-блокери, което показва, че известните ползи от бета-блокерите в тази извадка от пациенти са се запазили през време на проучването.

Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, многонационално клинично изпитване, при който Valsartan е сравняван с плацебо по отношение на смъртността и заболяемостта при пациенти със сърдечна недостатъчност от NYHA клас II (62%), III (36%), и IV (2%) приемащи обичайно лечение и с лявокамерна фракция на изтласкване (LVEF) $<40\%$ и ляво-камерен вътрешен диастоличен диаметър (LVDD) >2.9 cm/m². Основният курс на лечение включва ACE-инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36%). Изследването продължило средно две години. Средната дневна доза на valsartan в Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две основни крайни цели: всички случаи на смъртност (времето до смъртта) и заболяемостта при пациенти със сърдечна недостатъчност (време до първия случай на заболяване). Определяне на резултатите чрез смъртността, реанимация при сърдечен арест, хоспитализацията вследствие на сърдечна слабост или интравенозно приложение на инотропни или съдоразширяващи лекарства за четири часа или повече, без хоспитализация.

Случаите на смърт са били подобни при valsartan и плацебо групите. Заболеваемостта е била значително понижена с 13.2% в групите с valsartan, сравнени с плацебо групите (28.8% срещу 32.1%). Основният положителен ефект е намалението с 27.5% в риска за времето за първата хоспитализация вследствие сърдечна недостатъчност (13.9% срещу 18.5%). Резултатите, които са благоприятствали плацебо, са били наблюдавани при онези пациенти, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокер и valsartan.



Ползите са били най-големи при пациенти, които не са приемали АСЕ инхибитор, или бета-блокер. При пациенти, които не са приемали АСЕ инхибитор, заболяемостта е била значително понижена с 44% (24.9% срещу 42.5%), и риска за времето до първата хоспитализация след сърдечна недостатъчност при пациенти, приемали valsartan, е значително намален с 53% (13.0% срещу 26.5%), в сравнение с тези, приемали плацебо.

Обобщено за пациентите Val-HeFT, лекуваните с valsartan пациенти показват значително подобрене на / NYHA клас/ симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея, умора, оток и хрипове, в сравнение с плацебо. Качеството на живот е по-добро при пациенти, приемащи valsartan, в сравнение с тези, приемащи плацебо, оценено като промени в " Minnesota Living with Heart Failure Quality of life" по точкова система от изходната позиция до крайната точка на наблюдение.

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. Плазменият 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.

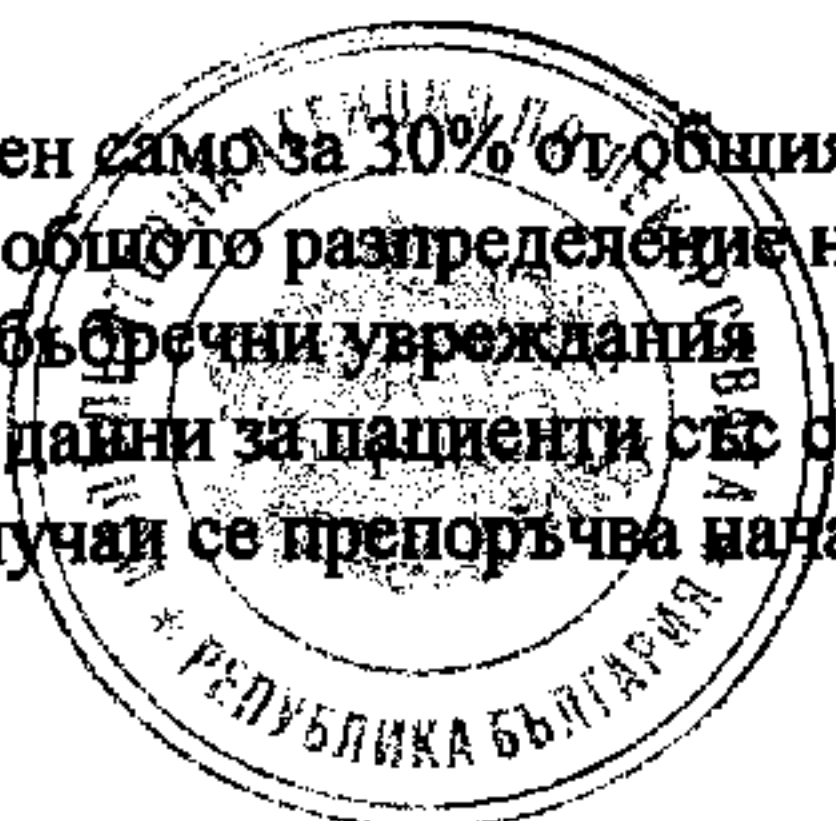
Специални групи от населението:

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.

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 понижение 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 препоръчваните 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 K29-K32
Талк
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

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

VALSARCLEUS 40 mg, 80 mg и 160 mg съдържат жълт железен оксид (E172)
VALSARCLEUS 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, 56, 98 и 280 филмирани обвити таблетки

Полиетиленова банка (ПЕ).

Размер на опаковката: 7, 14, 28, 56, 98 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

Nucleus ehf.

Naustanesi, 116 Reykjavik, Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

40 mg:

80 mg:

160 mg:

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА ПРЕРАЗГЛЕЖДАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2008

