

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|  |                     |
|--|---------------------|
| МОДЕЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |                     |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                     |
| Към Рег. №                                       | 20100599 / 90       |
| Разрешение №                                     | 37618-9, 01-09-2019 |
| Процедура №                                      | /                   |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ванатекс 80 mg филмирани таблетки  
Vanatex 80 mg film-coated tablets

Ванатекс 160 mg филмирани таблетки  
Vanatex 160 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан (*valsartan*).  
Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка 80 mg съдържа 56,5 mg лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка 160 mg съдържа 113 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Валсартан 80 mg: розови, кръгли, двойноизпъкнали, с делителна черта филмирани таблетки.  
Валсартан 160 mg: светлокафяви, продълговати, двойноизпъкнали, с делителна черта филмирани таблетки.  
Таблетките може да бъдат разделени на две еднакви половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни и хипертония при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години.

##### Пресен миокарден инфаркт

Лечение на клинично стабилни пациенти (възрастни) 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 при възрастни, когато инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) не се толерират или като допълващо лечение към АСЕ инхибиторите, при пациенти, нетолерантни към бета-блокери, когато не може да бъдат прилагани минералкортикоид рецепторни антагонисти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Хипертония



Препоръчаната доза на валсартан 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.

Ванатекс може да бъде прилаган едновременно с други антихипертензивни лекарствени средства. Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### 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. Pharmaceutical Works POLPHARMA SA не притежава разрешение за употреба за valsartan 40 mg делими таблетки. Препоръчва се алтернативен източник на valsartan 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 валсартан е 40 mg два пъти дневно. Началната доза се осигурява от 80 mg делима таблетка.

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 неколнократен 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, валсартан и бета-блокери или калий-съхраняващи диуретици (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

#### Допълнителна информация за специални групи пациенти

##### Хора в старческа възраст

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

##### Бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозировката при пациенти с креатининов клирънс  $>10$  ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2). Едновременната употреба с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точка 4.3).

##### Захарен диабет

Едновременната употреба с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

##### Чернодробно увреждане

Валсартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цирроза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.



## Педиатрична популация

### Хипертония при деца

#### *Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години*

Началната доза е 40 mg веднъж дневно за деца с тегло под 35 kg и 80 mg веднъж дневно за тези с тегло 35 kg или повече. Дозата трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане. Моля, вижте максималните дози, проучени в хода на клиничните изпитвания в таблицата по-долу.

Дози по-високи от описаните не са били проучвани и следователно не се препоръчват.

| Тегло             | Максимална доза, проучена в клиничните изпитвания |
|-------------------|---|
| ≥18 kg до <35 kg  | 80 mg   |
| ≥35 kg до <80 kg  | 160 mg  |
| ≥80 kg до ≤160 kg | 320 mg  |

#### *Деца под 6-годишна възраст*

Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Безопасността и ефикасността на валсартан при деца от 1 до 6 годишна възраст не са установени.

#### *Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години с бъбречно увреждане*

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти, подложени на хемодиализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години с чернодробно увреждане*

Подобно на възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с употребата на валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

#### *Сърдечна недостатъчност и пресен инфаркт на миокарда при деца*

Валсартан не се препоръчва за лечение на сърдечна недостатъчност или пресен миокарден инфаркт при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

### Начин на приложение

Валсартан може да се приема независимо от храненето и трябва да се приема с вода.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Хиперкалиемия



Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, съдържащи калий заместители на солта или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва да се мониторираят съответно.

#### Увредена бъбречна функция

Понастоящем няма натрупан опит относно безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min и пациенти подложени на диализа, поради което валсартан трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс > 10 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременната употреба на АРБ – включително валсартан – или ACEI с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза валсартан трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

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

#### Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек безопасната употреба на валсартан не е установена.

Краткосрочно приложение на валсартан при дванадесет пациенти с реновазална хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на уреята в кръвта (BUN).

Независимо от това други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациентите, лекувани с валсартан.

#### Бъбречна трансплантация

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

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с валсартан, тъй като тяхната система ренин-ангиотензин не е активирана.

#### Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

#### Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АРБ се прецени като съществена, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### 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 валсартан 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

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (вкл. остра бъбречна недостатъчност) може да се повиши, когато Ванатекс се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции и следователно не се препоръчва.

Тройна комбинация на АСЕ инхибитор, минералкортикоид рецепторен антагонист и валсартан също не е препоръчителна. Употребата на такива комбинации трябва да бъде под наблюдението на специалист и стриктно и често да се наблюдава бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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 валсартан 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 валсартан с нарушаване на бъбречната функция.

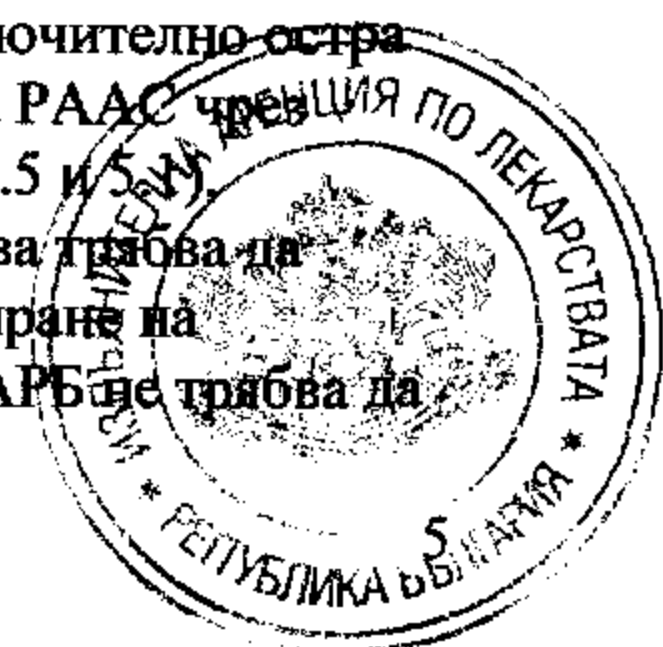
АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са докладвани случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика. Някои от тези пациенти са извявали преди това ангиоедем от други лекарства, включително АСЕ инхибитори. При възникване на ангиоедем, приемът на Ванатекс трябва да се преустанови незабавно и лекарството да не се прилага повторно.

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на RAAS чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и АРБ не трябва да



се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Педиатрична популация

##### *Увредена бъбречна функция*

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$  и педиатрични пациенти, подложени на диализа не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $> 30 \text{ ml/min}$  (вж. точки 4.2 и 5.2). Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с валсартан. Това се отнася особено, когато валсартан се прилага при наличие на други състояния (температура, дехидратация), които могат да предизвикат нарушение на бъбречната функция. Едновременната употреба на АРБ – включително валсартан – или ACEI с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.3 и 4.5)

##### *Увредена чернодробна функция*

Подобно на възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с употребата на валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

#### Помощни вещества

Тези таблетки съдържат лактоза. Пациентите с наследствени проблеми на галактозна непоносимост, *Lapp* лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Не се препоръчва едновременна употреба

##### *Литий*

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба с ACE инхибитори. Поради липсата на опит от едновременна употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

*Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други субстанции, които биха могли да повишат нивата на калий*

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

#### Особено внимание се изисква при едновременна употреба

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС,) включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина  $> 3\text{g/дневно}$  и неселективни НСПВС*

Когато ангиотензин II рецепторните блокери се прилагат едновременно с НСПВС, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това едновременната употреба на ангиотензин II рецепторни блокери и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.



### Транспортери

*In vitro* данни показват, че валсартан е субстрат на чернодробните транспортери за захвата OATP1B1/OATP1B3 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното дначение на тази находка не е известно. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за захвата (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Предприемете подходящи грижи при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства.

### Други

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

### Педиатрична популация

При лечение на хипертония при деца и юноши, при които често пъти има и подлежаща бъбречна патология, се препоръчва повишено внимание при едновременно прилагане на валсартан с други вещества, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система и могат да доведат до повишаване на нивата на серумния калий. Бъбречната функция и нивата на серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АРБ е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от АРБ, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с АРБ се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия. Известно е, че експозицията на терапия с АРБ по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия); вижте също точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност".

В случай на експозиция на АРБ след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

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

### Кърмене

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене приемът на валсартан не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

### Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/дневно. Тази доза е 6 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора, определена на база mg/m<sup>2</sup> (изчислението е за перорална доза от 320 mg/дневно и 60-килограмов пациент).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**





Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност или умора.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежелани реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и е в съгласие с фармакологичния профил на валсартан. Честотата на НЛР не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така не показва връзка с пола, възрастта или расата.

Основани на клинични проучвания, пост-маркетингов опит и лабораторни резултати НЛР са изброени по-долу съгласно системно-органната класификация.

Нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, според следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

За всички НЛР, съобщени от постмаркетинговия опит и лабораторните находки, не е възможно да се приложи никоя честота на НЛР и поради това те са упоменати с "неизвестна" честота.

- **Хипертония**

|  |  |
|--|--|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>                          |  |
| С неизвестна честота   | Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения                           |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                                   |  |
| С неизвестна честота   | Свърхчувствителност, включително серумна болест  |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                            |  |
| С неизвестна честота   | Повишен серумен калий, хипонатриемия   |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  |  |
| Нечести  | Световъртеж  |
| <b>Съдови нарушения</b>  |  |
| С неизвестна честота   | Васкулит   |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                  |  |
| Нечести  | Кашлица  |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |  |
| Нечести  | Коремна болка  |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>  |  |
| С неизвестна честота   | Повишение на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |  |
| С неизвестна честота   | Ангиедем, обрив, сърбеж, булозен дерматит  |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |  |
| С неизвестна честота   | Миалгия  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |  |





|   |   |
|---|---|
| С неизвестна честота                                    | Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> |   |
| Нечести   | Умора   |

### Педиатрична популация

#### *Хипертония*

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойнослепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години. С изключение на изолирани случаи на стомашно-чревни нарушения (като коремна болка, гадене, повръщане) и замаяност, не са установени значими различия във вида, честотата и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и тези, съобщени преди това при възрастни пациенти.

Оценката на неврокогнитивните функции и развитието на педиатрични пациенти на възраст от 6 до 16 години, като цяло не показва никакво клинично значимо неблагоприятно повлияване при лечение с валсартан в продължение на една година.

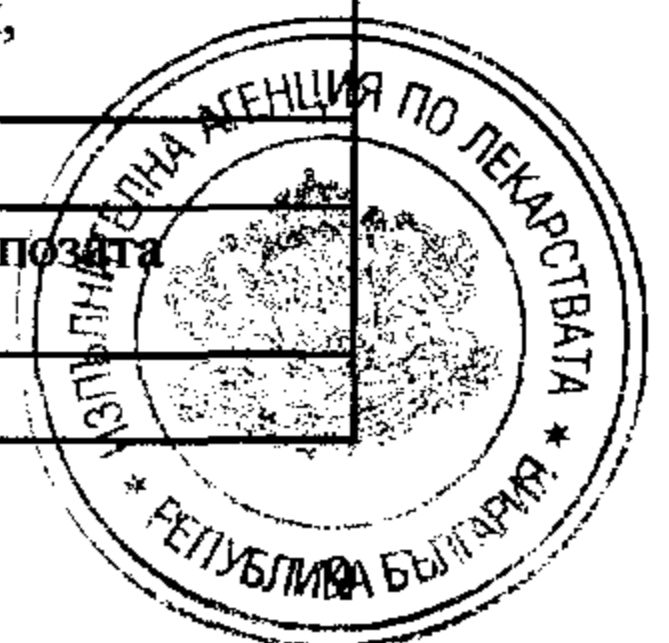
В двойносляпо, рандомизирано проучване при 90 деца на възраст от 1 до 6 години, което е продължено като едногодишно отворено проучване, са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансминази. Случаите са наблюдавани в популация със значими съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с употребата на валсартан не е установена. В друго проучване, в което са рандомизирани 75 деца на възраст от 1 до 6 години, не са наблюдавани значими повишения на чернодробните трансминази, нито смъртни случаи при лечение с валсартан.

Хиперкалиемия се наблюдава по-често при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години с подлежащо хронично бъбречно заболяване.

Профилът на безопасност, наблюдаван при контролирани клинични проучвания при възрастни след миокарден инфаркт и/или със сърдечна недостатъчност, се различава от цялостния профил на безопасност при пациенти с хипертония. Това може да свързано с придружаващото заболяване на пациента. НЛР, които настъпват при възрастни пациенти след миокарден инфаркт и/или пациенти със сърдечна недостатъчност, са изброени по-долу:

- Състояние след миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност (проучвания само при възрастни)

|   |   |
|---|---|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |   |
| С неизвестна честота                          | Тромбоцитопения                                 |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |   |
| С неизвестна честота                          | Свръхчувствителност, включително серумна болест |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   |   |
| Нечести                                       | Хиперкалиемия                                   |
| С неизвестна честота                          | Повишен серумен калий, хипонатриемия            |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          |   |
| Чести   | Замайване, зависещо от позата<br>замайване      |
| Нечести                                       | Синкоп, главоболие                              |



|  |   |
|--|---|
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  |   |
| Нечести  | Световъртеж   |
| <b>Сърдечни нарушения</b>  |   |
| Нечести  | Сърдечна недостатъчност   |
| <b>Съдови нарушения</b>  |   |
| Нечести  | Хипотония, ортостатична хипотония                               |
| С неизвестна честота   | Васкулит  |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                  |   |
| Нечести  | Кашлица   |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |   |
| Нечести  | Гадене, диария  |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>  |   |
| С неизвестна честота   | Повишение на показателите за чернодробна функция                |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |   |
| Нечести  | Ангиедем  |
| С неизвестна честота   | Обрив, сърбеж, булозен дерматит                                 |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |   |
| С неизвестна честота   | Миалгия   |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |   |
| Чести  | Бъбречна недостатъчност и увреждане                             |
| Нечести  | Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин |
| С неизвестна честота   | Повишение на уреята в кръвта                                    |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |   |
| Нечести  | Астения, умора  |

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

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

##### Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите. От първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус. В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се предприеме заместване с обемозаместващи и солеви разтвори.

Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен чрез хемодиализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторни блокери, самостоятелни, АТС код: С09СА03

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ<sub>1</sub> рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ<sub>2</sub> рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ<sub>1</sub> рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ<sub>1</sub> рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ<sub>1</sub> рецептора, отколкото към АТ<sub>2</sub> рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ( $P < 0,05$ ) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6% срещу 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан, и 19,0% от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор ( $P < 0,05$ ).

#### Хипертония

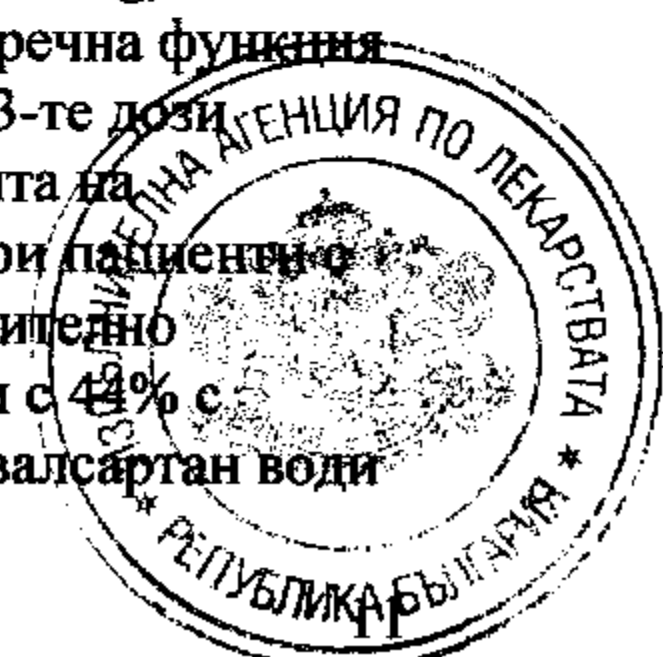
Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

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 валсартан 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 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120 µmol/l). След 24 седмици, UAE е намалена ( $p < 0,001$ ) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи.

Проучването Valsartan Reduction of Proteinuria 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 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 µmol/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 редуции 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 изгласване  $\leq 40\%$  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 проучваното 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.

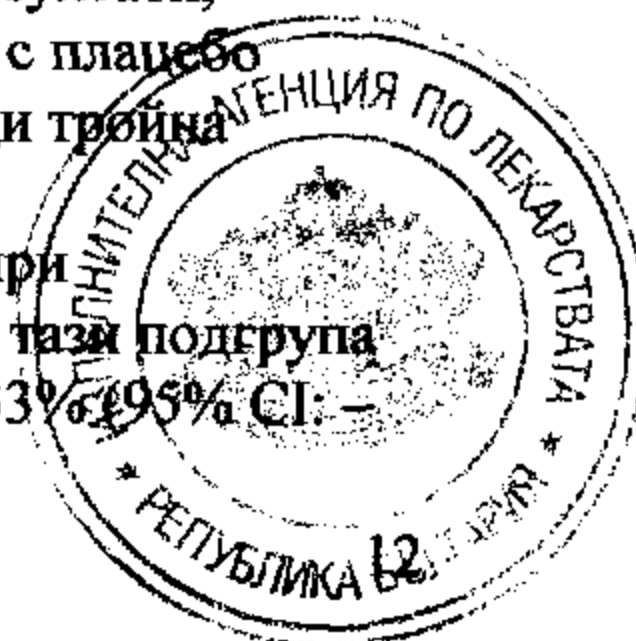
#### Сърдечна недостатъчност

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/m<sup>2</sup>. 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 вазодилататорни 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 АСЕ 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 подобрене 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 LVDD от изходната до крайната точка по време на проучването в сравнение с плацебо.

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания (*ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - Текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство на ветераните)) проучват употребата на комбинацията от АСЕ-инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокери.

*ONTARGET* е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. *VA NEPHRON-D* е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония, в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

Следователно АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

*ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - Клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартно лечение с АСЕ-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокери при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно, поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо.

### Педиатрична популация

#### Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на четири рандомизирани, двойнослепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и 165 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 6 години.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища и затлъстяване са най-честите подлежащи медицински състояния, които допринасят за развитието на хипертония при децата, включени в проучванията.

*Клиничен опит при деца на или над 6-годишна възраст*



В едно клинично проучване, включващо 261 хипертензивни пациенти на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло <35 kg получавали 10, 40 или 80 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза), а пациентите с тегло  $\geq 35$  kg са получавали 20, 80 или 160 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза). В края на втората седмица, валсартан води до дозозависимо понижение както на систолното, така и на диастолното налягане.

Трите дози валсартан (ниска, средна и висока) значимо понижават систолното налягане, съответно с 8, 10, 12 mmHg спрямо изходните стойности. Пациентите са ре-рандомизирани да продължат приема на същите дози валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които са продължили да приемат средна и висока доза валсартан систолното налягане е било средно с 4 и 7 mm Hg по-ниско отколкото при пациентите, приемали плацебо. При пациентите, приемали ниска доза валсартан систолното налягане е било подобно на това при пациентите на плацебо. Дозозависимият антихипертензивен ефект на валсартан е налице при всички демографски подгрупи.

В друго клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 18 години определени пациенти са рандомизирани да приемат валсартан или еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с тегло  $\geq 18$  kg и <35 kg са приемали 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл; тези с тегло  $\geq 35$  kg и <80 kg са приемали 160 mg валсартан или 20 mg еналаприл; а тези с тегло  $\geq 80$  kg са приемали 320 mg валсартан или 40 mg еналаприл. Понижението на систолното налягане е сравнимо между пациентите приемащи валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mmHg) (p-стойност за не по-малка ефикасност <0,0001). Подобни резултати са наблюдавани и за диастолното артериално налягане, понижение с 9,1 mmHg и 8,5 mmHg, съответно при валсартан и еналаприл.

#### *Клиничен опит при деца под 6-годишна възраст*

Проведени са две клинични проучвания при пациенти на възраст от 1 до 6 години, съответно при 90 и 75 пациенти. В проучванията не са включени деца под 1 година. В първото проучване ефикасността на валсартан е доказана спрямо плацебо, но не е демонстриран дозозависим клиничен отговор. Във второто проучване, по-високите дози на валсартан са свързани с по-голямо понижение на артериалното налягане, но тенденцията за дозозависим клиничен отговор не постига статистическа значимост и разликата спрямо лечението с плацебо не е значима. Поради тези несъответствия, валсартан не се препоръчва в тази възрастова група (вж. точка 4.8).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с валсартан във всички подгрупи на педиатричната популация със сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след пресен инфаркт на миокарда. Вижте точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция:

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2–4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

### Разпределение:

Обемът на разпределение на валсартан при състояние на насищане след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан е в голяма степен свързан със серумните протеини (94–97%), предимно със серумния албумин.





### Биотрансформация:

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

### Елиминиране:

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ( $t_{1/2} < 1$  час и  $t_{1/2\beta}$  около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно чрез билиарна екскреция с фекалиите (около 83% от дозата) и от бъбреците чрез урината (около 13% от дозата), главно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час и неговият бъбречен клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

### 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.

### Специални популации

#### Хора в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост.

#### Нарушена бъбречна функция

Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Поради тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $> 10$  mL/min). Липсват данни за безопасна употреба при пациентите с креатининов клирънс  $< 10$  mL/min) и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и няма вероятност да бъде отстранен чрез диализа.

#### Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Валсартан не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

#### Педиатрична популация

В проучване при 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години) приемали еднократна доза валсартан под формата на суспензия (средно: 0,9 до 2 mg/kg, при максимална доза от 80 mg), клирънсът (литри/h/kg) на валсартан е бил сравним между отделните възрасти от 1 до 16 години и подобен на този при възрастни, приемащи същите дози.

#### Увредена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $< 30$  ml/min и педиатрични пациенти, подложени на диализа, не е проучена и поради тази причина не се препоръчва прилагането на валсартан при такива пациенти. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $> 30$  ml/min. Бъбречната функция и нивата на



серумния калий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.2 и 4.4).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на  $\text{mg}/\text{m}^2$  (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на  $\text{mg}/\text{m}^2$  (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозети в подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида.

Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

#### Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади плъхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/дневно (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза от 4 mg/kg/дневно на база системна експозиция), предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирани фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери; като подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са били подложени на лечение през първите 13 дни от живота им.

Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, като понякога може да бъде удължен до 44 седмици след оплождането. Плъховете в ювенилното проучване на валсартан са приемали валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да бъдат изключени. Функционалното развитие на бъбреците е процес, който при хората продължава и през първата година от живота. Следователно, при деца на възраст <1 година не може да се изключи клинична значимост, докато при тези, по-големи от една година предклиничните данни не показват никакви притеснения относно безопасността.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### *Ядро на таблетката:*

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

#### *Покритие на таблетката:*

Ванатекс 80 mg

Хипромелоза бсР

Ванатекс 160 mg

Хипромелоза бсР



Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)

Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, черен (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Ванатекс 80 mg: Да не се съхранява при температура над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от светлина.

Ванатекс 160 mg: Да не се съхранява при температура над 25°C.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

28 филмирани таблетки в Алуминий/PVC/PVDC 90 блистер, поставен в картонена кутия.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA  
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Полша

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

80 mg: 20100594  
160 mg: 20100595

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

Дата на първо разрешаване: 24.09.2010

Дата на последно подновяване: 10.06.2015

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

