

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20100570  
BG/MA/MP-43325  
25-10-2018

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сувартар 160 mg филмирани таблетки  
Suvartar 160 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

*Сувартар 160 mg филмирани таблетки*

Сивооранжеви, продълговати, приблизително 14,2 mm x 5,7 mm, филмирани таблетки, леко изпъкнали, с делителна черта от едната страна, шамповани от едната страна на чертата с "DX" и "DX" от другата страна на чертата, и "NVR" от обратната страна на таблетката.

Делителната черта служи само за по-лесно разчупване на таблетката за улесняване на преглъщането, а не е за разделяне на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хипертония

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

##### Пресен миокарден инфаркт

Лечение на клинично стабилни възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или безсимптомна левокамерна систолна дисфункция след пресен (12 часа – 10 дни) миокарден инфаркт (вж. точки 4.4 и 5.1).

##### Сърдечна недостатъчност

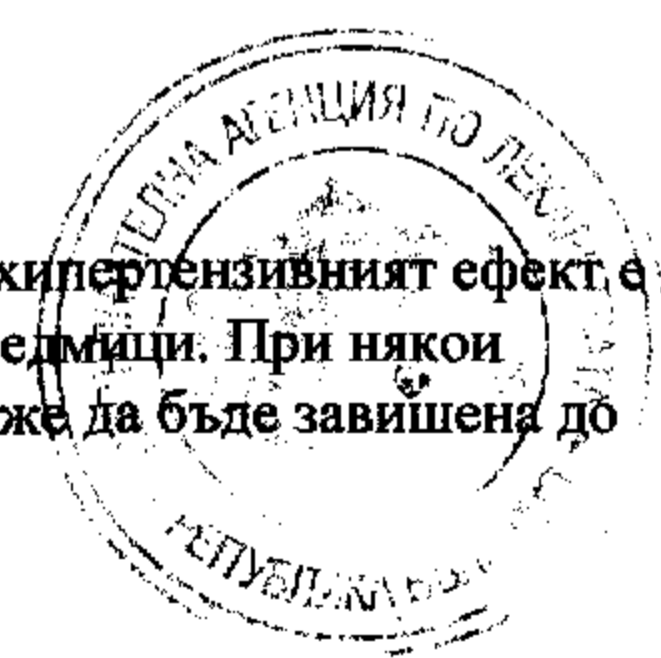
Лечение при възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, когато ACE инхибиторите не се понасят добре или пациенти с непоносимост към бета-блокери, като допълваща терапия към ACE инхибиторите, когато антагонисти на минералкортикоидните рецептори не могат да бъдат прилагани (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### *Дозировка*

##### Хипертония

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



Сувартар може да бъде прилаган едновременно с други антихипертензивни лекарствени средства (виж точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти.

#### Пресен миокарден инфаркт

При клинично стабилни пациенти лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. След начална доза от 20 mg два пъти дневно дозата на валсартан трябва да се повиши до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делими таблетки.

Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Препоръчва се пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушение на бъбречната функция следва да се обсъди намаляване на дозата.

Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

#### Сърдечна недостатъчност

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

##### Старческа възраст

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

##### Бъбречно увреждане

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

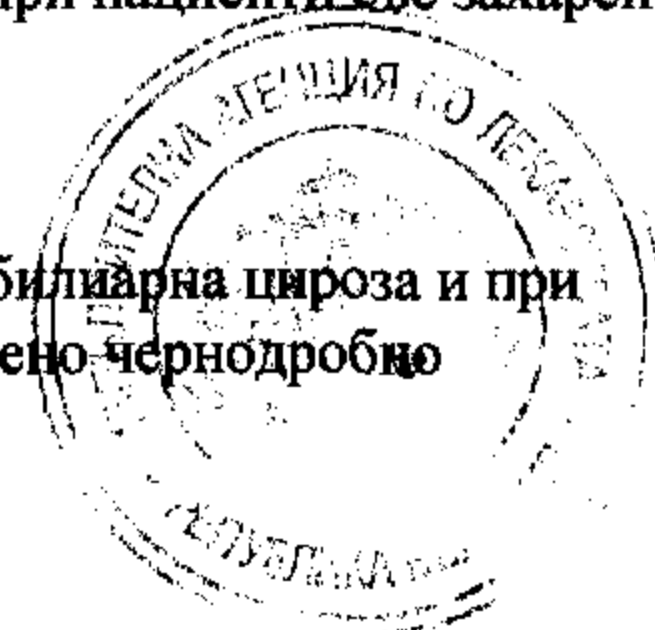
Едновременното приложение на валсартан и алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точка 4.3).

##### Захарен диабет

Едновременното приложение на валсартан и алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

##### Чернодробно увреждане

Сувартар 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

### Педиатрична хипертония

#### *Деца и юноши от 6 до 18 години*

Началната доза е 40 mg веднъж дневно при деца с тегло под 35 kg и 80 mg веднъж дневно при деца над 35 kg. Дозата трябва да се определя въз основа на промяната в кръвното налягане. За максималните дози, изследвани в клинични проучвания, моля, вижте таблицата по-долу. Дози, по-високи от посочените не са проучвани и затова не се препоръчват.

Тегло	Максимална доза, изследвана в клинични проучвания
≥18 kg to <35 kg	80 mg
≥35 kg to <80 kg	160 mg
≥80 kg to ≤160 kg	320 mg

#### *Деца и юноши под 6 годишна възраст*

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

#### Употреба при педиатрични пациенти от 6 до 18 годишна възраст с бъбречно увреждане

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти на диализа не е проучена, затова валсартан не се препоръчва при тези пациенти. Не се налага коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min. Бъбречната функция и серумния калий трябва да се проследяват внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Употреба при педиатрични пациенти от 6 до 18 годишна възраст с чернодробно увреждане

Както и при възрастни, Сувартар е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Има ограничен клиничен опит със Сувартар при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg при тези пациенти.

#### Педиатрична сърдечна недостатъчност и пресен миокарден инфаркт

Не се препоръчва лечение с Сувартар на сърдечна недостатъчност и пресен миокарден инфаркт при деца и юноши под 18 години, поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

#### *Начин на приложение*

Сувартар може да бъде приеман независимо от храненето и трябва да се приема с течности.

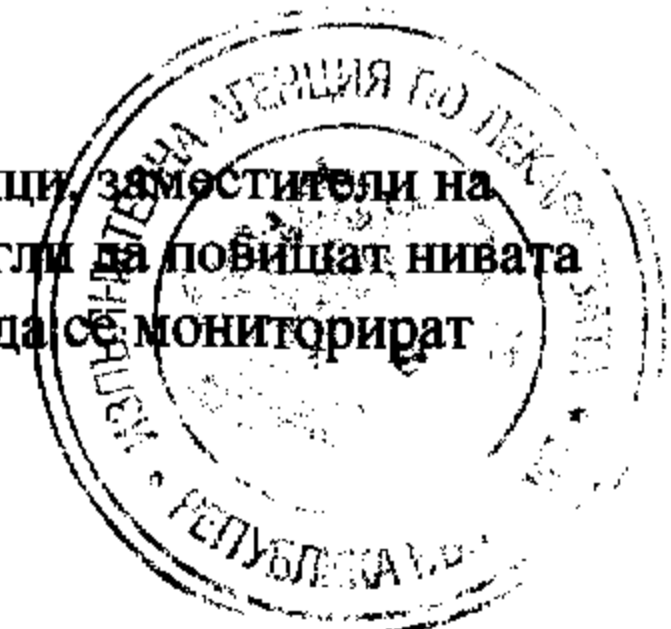
### **4.3 Противопоказания**

- 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 бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Сувартар с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 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, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва да се мониторираат съответно.



### Бъбречно увреждане

Липсват данни за безопасна употреба при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min и при пациенти на диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс > 10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери – включително валсартан – или на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Сувартар трябва да се употребява 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 със валсартан може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението със Сувартар, 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 със 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).

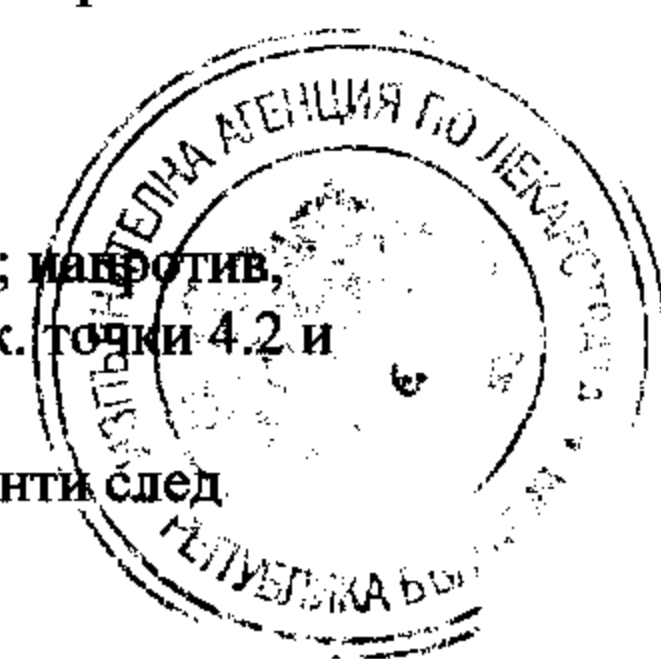
### Бременност

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

Възможно е да се повиши рискът от нежелани реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) когато Сурватар се използва в комбинация с АСЕ инхибитори. При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и Сурватар не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции и следователно не се препоръчва. Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, антагонист на минералкортикоидните рецептори и валсартан също не е препоръчителна. Нужно е наблюдение от специалист при употреба на такива комбинации и често внимателно мониториране на 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 Сурватар 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 нарушение на бъбречната функция.

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

#### Анамнеза за ангиоедем

Ангиоедем, включително и подуване на ларинкса и глотиса, който причинява обструкция на въздушния път и/или подуване на лицето, устните, фаринкса, и/или езика е бил докладван при пациенти, приемащи валсартан; някои от тези пациенти са получавали ангиоедем при употреба на други лекарствени продукти, включително АСЕ-инхибитори. Приемът на Сувартар трябва да бъде незабавно прекратен при пациенти, които развият ангиоедем, и валсартан не трябва да бъде назначаван отново (вж. точка 4.8).

#### Двойна блокада на системата Ренин-Ангиотензин-Алдостерон (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери 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

#### Бъбречно увреждане



Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min и педиатрични пациенти на диализа не е проучена, затова валсартан не се препоръчва при тези пациенти. Не се налага коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2). Бъбречната функция и серумния калий трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с валсартан. Това се отнася особено, когато валсартан се прилага при наличието на други състояния, които е възможно да увредят бъбречната функция (треска, дехидратация). Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери – включително валсартан – или на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно нарушение (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Чернодробно увреждане

Както и при възрастни, Сувартар е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.3 и 5.2). Има ограничен клиничен опит със валсартан при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg при тези пациенти.

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

#### Двойна блокада на системата Ренин-Ангиотензин-Алдостерон (RAAS) с ARB, ACE инхибитори или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ARB 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).

Необходимо е повишено внимание, когато едновременно се прилагат ARB, включително валсартан, и други лекарствени продукти, блокиращи RAAS системата, като ACE инхибитори и алискирен (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери – включително валсартан – или на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно нарушение (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (вж. точка 4.3).

#### Не се препоръчва едновременна употреба

##### Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременно приложение на литий с ACE-инхибитори или с антагонисти на ангиотензин II рецепторите, включително валсартан. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима. Ако се прилага също и диуретик, може да се предположи, че рискът от интоксикация с литий допълнително ще се увеличи.

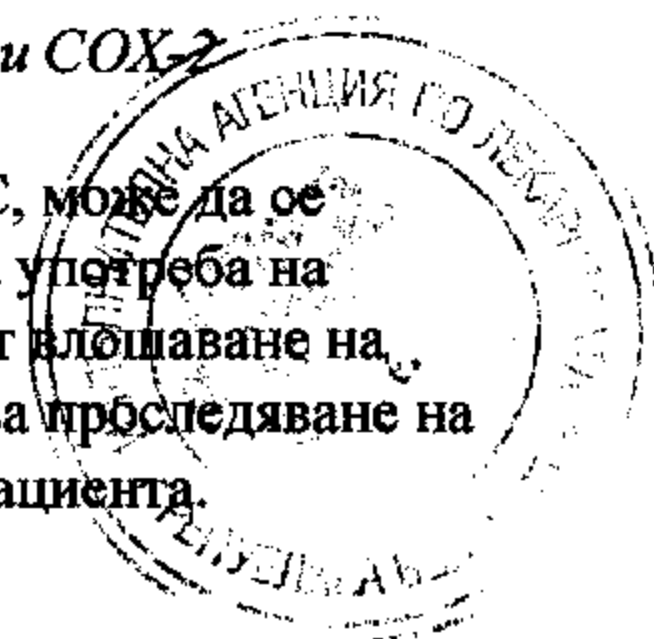
*Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други субстанции, които биха могли да повишат нивата на калий*

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 >3g/ден 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

Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб индикират, че валсартан е субстрат на транспортера на чернодробното захващане OATP1B1/OATP1B3 и чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тези находки не е известно. Съвместното приложение на инхибиторите на транспортера на захващането (напр. рифампин, цилоспорин) или ефлукс транспортерите (напр. ритонавир) могат да увеличат системното изложение на валсартан. Необходимо е повишено внимание при започване и прекратяване на едновременно лечение с тези лекарствени продукти.

### 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 хипертония при деца и юноши, където бъбречните аномалии са чести, се препоръчва внимание при едновременна употреба на валсартан и други субстанции, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което довежда до повишаване на серумния калий. Бъбречната функция и серумния калий трябва да се наблюдават внимателно.

## **4.6 Фертилност, бременност и кърмене**

### Бременност

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) 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 повишаване на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от АРБ, подобен риск може да съществува при този клас лекарствени продукти. 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.

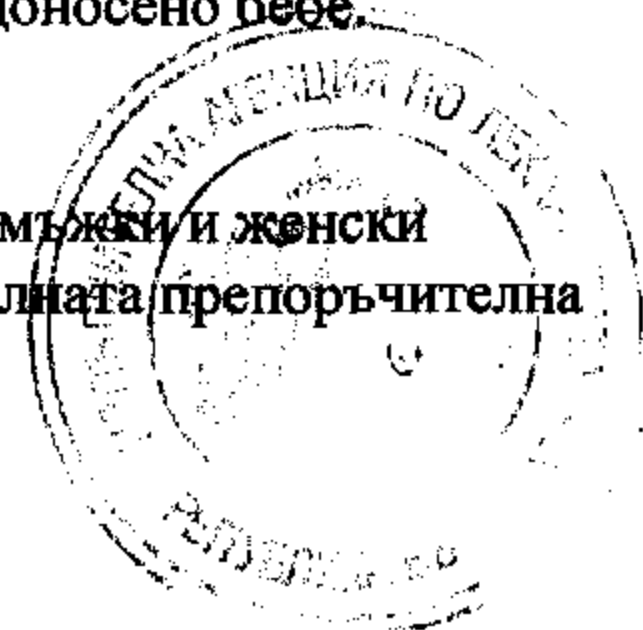
Новородени, чиито майки са приемали АРБ, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

### Кърмене

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене приемът на Сувартар 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 не е показал нежелани събития върху репродуктивната функция на мъжки и женски плъхове при перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти над максималната препоръчителна



доза при хора спрямо  $\text{mg}/\text{m}^2$  (калкулациите се базират на перорална доза от 320  $\text{mg}/\text{ден}$  и 60 kg 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.

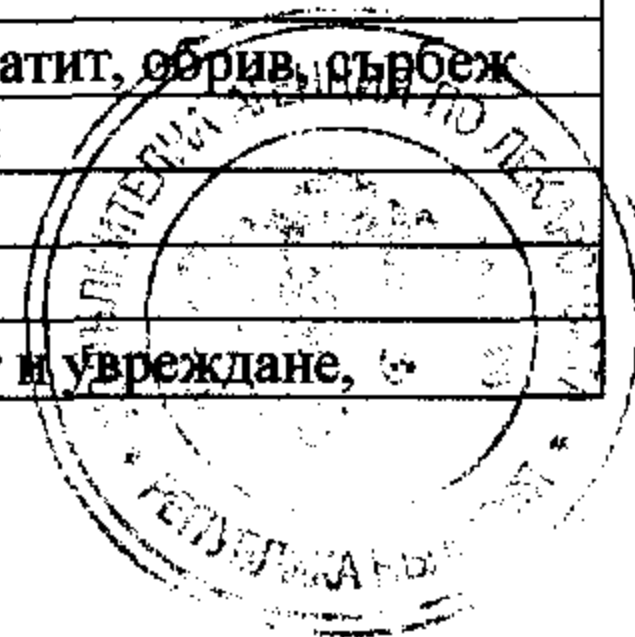
Основани на клинични проучвания, постмаркетингов опит и лабораторни резултати НЛР са изброени по-долу съгласно системно-органната класификация.

Нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, според следната конвенция: много чести ( $>1/10$ ); чести ( $>1/100$  до  $<1/10$ ); нечести ( $>1/1\ 000$  до  $<1/100$ ); редки ( $>1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ); много редки ( $<1/10\ 000$ ), включително отделни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение 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	Свръхчувствителност, 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	Повишаване на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Ангиоедем, булозен дерматит, обрив, сърбеж
<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 две рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания (всяко от които последвано от удължаване или изпитване) и едно отворено проучване. Тези проучвания са включвали 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до по-малко от 18 години със и без хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), от които 560 пациенти са приемали валсартан.. С изключение на отделни стомашно-чревни нарушения (като болка в корема, гадене, повръщане) и замайване, не са идентифицирани значими разлики като тип, честота и тежест на нежеланите реакции между профила на безопасност за педиатричните пациенти от 6 до по-малко от 18 години и тези, които са вече докладвани при възрастни пациенти.

Проведен е обобщен анализ на 560 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст 6-17 години), приемащи или валсартан като монотерапия [n=483] или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n=77]. От 560 пациенти, 85 (15,2%) са имали ХБН (изходно ниво GFR <90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Общо 45 (8,0%) пациенти са прекъснали изпитването заради нежелани реакции. Общо 111 (19,8%) пациенти са изпитали нежелани лекарствени реакции (НЛР), като най-често са били с главоболие (5,4%), замайване (2,3%), и хиперкалиемия (2,3%). При пациенти с ХБН, най-честата НЛР е била хиперкалиемия (12,9%), главоболие (7,1%), повишен креатинин в кръвта (5,9%), и хипотония (4,7%). При пациентите без ХБН най-чести НЛР са били главоболие (5,1%), замайване (2,7%). НЛР са наблюдавани по-често при пациенти приемащи валсартан в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти, отколкото при прием на валсартан самостоятелно.

Неврокогнитивната оценка и оценката на развитието при педиатричните пациенти от 6 до 16 години не са показали общо клинично значим нежелан ефект след лечение за до една година с валсартан.

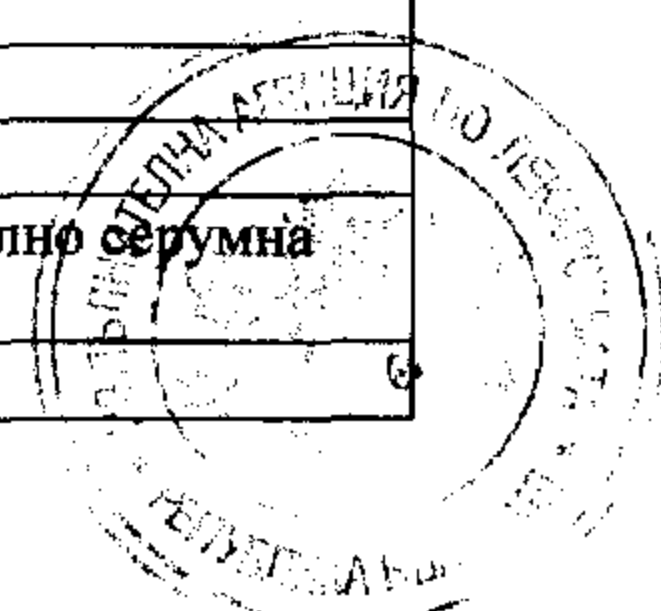
В двойно сляпо рандомизирано проучване при 90 деца от 1 до 6 години, което е последвано от едногодишно отворено продължение, са наблюдавани два смъртни случая и отделни случаи на значимо покачване на чернодробните трансминази. Тези случаи са наблюдавани в популация със значителна коморбидност. Причинно-следствена връзка с валсартан не е установена. Във второ проучване, при което 75 деца на възраст от 1 до 6 години са рандомизирани, не са наблюдавани значимо повишаване на чернодробните трансминази и смърт при лечение с валсартан.

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

Профилът на безопасност, наблюдаван при контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти 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 със сърдечна недостатъчност, са изброени по-долу:

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

<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	Замаяност, замаяност при промяна на позата
Нечести	Синкоп, главоболие
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Световъртеж
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести	Сърдечна недостатъчност
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	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	Повишаване на показателите за чернодробна функция
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести	Ангиедем
С неизвестна честота	Булозен дерматит, обрив, сърбеж
<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	Повишаване 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, 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 може 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 кръвното налягане, без да повлиява честотата на пулса

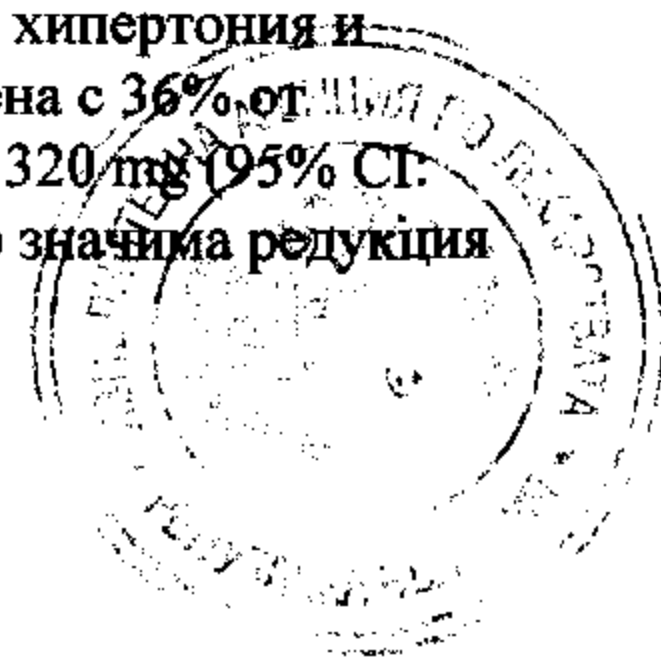
При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а максималното понижаване на кръвното налягане се достига до 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием антихипертензивният ефект е налице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига до 4 седмици и се поддържа в хода на дългосрочна терапия. Значително допълнително понижение на кръвното налягане се постига в 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; амлодипин: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). След 24 седмици, UAE е намалена ( $p < 0,001$ ) с 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи.

Проучването Valsartan Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да установи оптималната доза валсартан за редуциране на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентната промяна в UAE е значително намалена с 36% от изходната стойност с валсартан 160 mg (95% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значима редукция на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

#### Пресен миокарден инфаркт



VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) е рандомизирано контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациенти с остър миокарден инфаркт и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване < 40% чрез радионуклидна вентрикулография или < 35% чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двата 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 до 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 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% от 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.

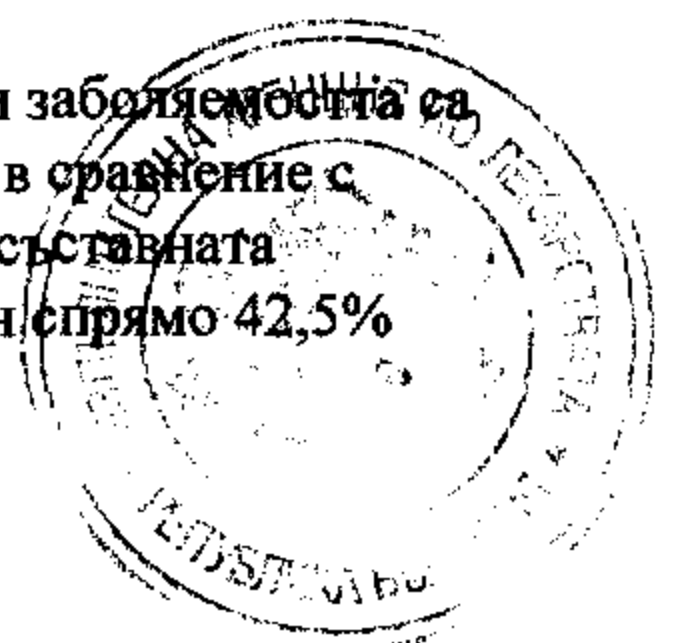
Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболяемостта, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от проучваното лечение смъртността е по-ниска в групата на пациентите, лекувани с бета-блокери, 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 (36%). Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза на валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта), съставна смъртност и болестност от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие), дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилаторни средства за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е подобна в групите (p=NS) с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4). Първичната полза е 27,5% (95% CI: 17 до 37%) намаляване на риска за времето на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи благоприятни при 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. 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), а съставната смъртност и риска за заболяемост са значително намалени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо).



При пациенти, които приемат ACE инхибитор без бета-блокери, общата смъртност е подобна ( $p=NS$ ) в групите с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът за заболяемост са значително намалени с 18,3% (95% CI: 8% to 28%) при валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

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

### *Педиатрична популация*

#### Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в четири рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания и едно отворено проучване при 711 педиатрични пациент на възраст от 6 до по-малко от 18 години и 165 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 6 години. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища, както и затлъстяването са най-честите основни заболявания, вероятно допринасящи за хипертония при децата, включени в тези проучвания.

#### Клиничен опит при деца на или над 6 годишна възраст

В клинично проучване, включващо 261 хипертензивни педиатрични пациенти от 6 до 16 годишна възраст, пациентите с тегло  $<35$  kg получи 10, 40 или 80 mg дневно валсартан таблетки (ниски, средни и високи дози) и пациентите с тегло  $\geq 35$  kg получи 20, 80 и 160 mg дневно валсартан таблетки (ниски, средни и високи дози). В края на 2 седмици, валсартан намалява и систолното и диастолното артериално налягане, в дозо-зависим начин. Като цяло, трите дози на валсартан (ниски, средни и високи) намаляват значително систолното налягане с 8, 10, 12 mm Hg от изходните стойности, съответно. Пациентите са били повторно рандомизирани да продължат да получават същата доза на валсартан или са преминали на плацебо. При пациенти, които продължават да получават средни и високи дози валсартан, систолично кръвно налягане при минимална плазмена концентрация е  $-4$  и  $-7$  mm Hg по-ниско в сравнение с пациентите, получили плацебо. При пациенти, получаващи ниска доза на валсартан, систолично кръвно налягане при минимална плазмена концентрация е близка до тази на пациентите, които са получили плацебо. Като цяло, зависим от дозата антихипертензивният ефект на валсартан е налице във всички демографски подгрупи.

В друго клинично проучване, включващо 300 хипертензивни педиатрични пациенти от 6 до 18-годишна възраст, допуснатите пациенти са били рандомизирани да получават валсартан или еналаприл таблетки в продължение на 12 седмици. Деца с тегло между  $\geq 18$  kg и  $<35$  kg, получили валсартан 80 mg или 10 mg еналаприл и тези между  $\geq 35$  kg и  $<80$  kg, получили валсартан 160 mg или 20 mg еналаприл; тези  $\geq 80$  kg, получили валсартан 320 mg или еналаприл 40 mg. Намаляването на систоличното кръвно налягане е било сравнимо при пациентите, получаващи валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mm Hg) (незначителна  $p$ -стойност  $<0,0001$ ). Съвместими резултати са наблюдавани за диастолното артериално налягане с намаления от 9,1 mmHg и 8,5 mmHg с валсартан и еналаприл, съответно.

В трето, отворено клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, избрани пациенти (систолично налягане  $\geq 95$ -ия перцентил за възраст, пол и височина) са приемали валсартан в продължение на 18 месеца, за да се оцени безопасността и поносимостта. От общо 150 пациенти, участвали в това проучване, 41 са приемали едновременно и друго антихипертензивно лечение. Дозировката на пациентите е била определена според категорията на телесното тегло за начална и поддържаща доза. Пациентите с тегло  $>18$  до  $<35$  kg,  $\geq 35$  до  $<80$  kg и  $\geq 80$  до  $<160$  kg са приемали 40 mg, 80 mg и 160 mg, след което са били титрирани съответно до 80 mg, 160 mg и 320 mg една седмица по-късно. Половината от включените пациенти са имали ХБН (50,0%,  $n=75$ ), като 29,3% (44) от тях са били с ХБН стадий 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) или стадий 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Средното намаление на систолното налягане е 14,9 mmHg при

всички пациенти (изходно ниво 133,5 mmHg), 18,4 mmHg при пациентите с ХБН (изходно ниво 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg при пациентите без ХБН (изходно ниво 135,1 mmHg). Процентът на пациентите, които са постигнали цялостен контрол на кръвното налягане (систолично и диастолично  $BR < 95$ -ия перцентил) е бил малко по-висок в групата с ХБН (79,5%) в сравнение с групата без ХБН (72,2%).

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

Две клинични проучвания са проведени при пациенти на възраст от 1 до 6 години с 90 и 75 пациенти, съответно. Деца на възраст под 1 година не са включени в тези проучвания. В първото проучване ефикасността на валсартан е била потвърдена в сравнение с плацебо, но дозо-зависим отговор не е доказан. Във второто проучване по-високи дози валсартан са били свързани с по-голямо намаляване на кръвното налягане, но тенденцията за дозо-зависим отговор не е достигнала статистическа значимост и разликата между лечението в сравнение с плацебо не е била значителна. Заради тези несъответствия валсартан не се препоръчва при тази възрастова група (вж. точка 4.8).

Европейската агенция по лекарствата се е отказала от задължението за представяне на резултатите от проучвания с валсартан във всички подгрупи на педиатричната популация при сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след пресен инфаркт на миокарда. Вижте точка 4.2 за информация за педиатрична употреба.

#### Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

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 (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и АРБ.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова 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 АРБ.

АСЕ инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

ALTITUDE (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 стандартна терапия с АСЕ инхибитор или АРБ 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 и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа с таблетки и 1-2 часа с разтвор. Средната абсолютна бионаличност е 23% и 39% с таблетки и разтвор, респективно. 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 хранене 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 с 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 ( $t_{1/2\alpha} < 1$  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 активно вещество. След интравенозно приложение плазменният 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 групи пациенти

#### 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

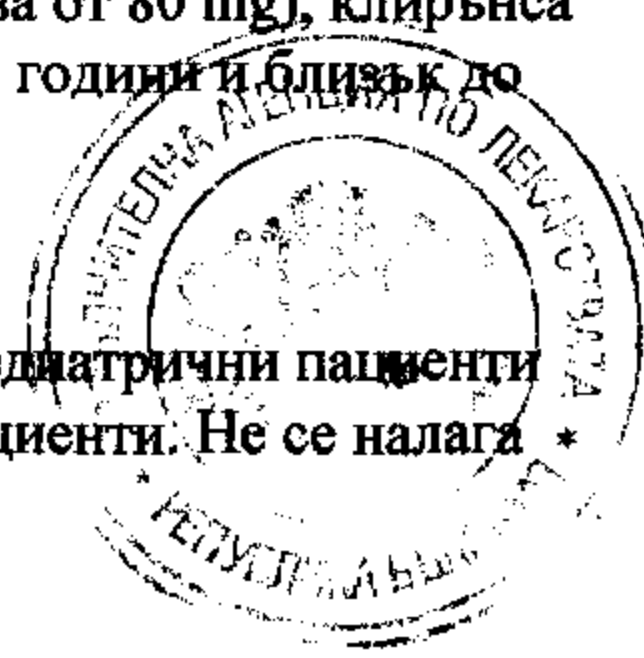
Приблизително 70% от абсорбиралата доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента 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 с 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години), получаващи еднократна доза суспензия валсартан (средно: 0,9 до 2 mg/kg, с максимална доза от 80 mg), клирънса на валсартан (литри/h/kg) е съпоставими в целия възрастов диапазон от 1 до 16 години и близък до този на възрастни, които получават едно и също количество.

#### Нарушена бъбречна функция

Използване при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $< 30$  ml/min и педиатрични пациенти на диализа не е проучена, поради това валсартан не се препоръчва при тези пациенти. Не се налага



коригиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $>30$  ml/min. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат внимателно наблюдавани (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

Ежедневно перорално приложение на новородени/млади плъхове (от постнаталния ден 7 до постнаталния ден 70) с валсартан в дози до 1 mg/kg/ден (базирано на около 10-35% от максималната препоръчителна педиатрична доза от 4 mg/kg/ден като системна експозиция) е предизвикало постоянно, необратимо увреждане на бъбреците. Тези ефекти представляват очаквания засилен фармакологичен ефект на инхибитора на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II тип 1 блокери; такива ефекти се наблюдават при плъхове, ако са третирани по време на първите 13 дни от живота. Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, които могат евентуално да удължи до 44 седмици след зачеването при хора. Младите плъхове в проучването с валсартан са получавали дози до ден 70 и ефектите върху бъбречното съзряване (постнатални 4-6 седмици) не могат да се изключат. Функционалното бъбречно съзряване е един непрекъснат процес в рамките на първата година от живота при хора. Следователно, клинично значение при деца под 1-годишна възраст не могат да бъдат изключени, като същевременно предклиничните данни не показват опасност за деца на възраст над 1 година.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### *Сърцевина:*

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Силициев диоксид колоиден безводен

Магнезиев стеарат

#### *Филмово покритие:*





160 mg

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 8000

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки с PVC/PVDC блистер

Опаковки с PVC/PE/PVDC блистер

Опаковки с PA/AL/PVC блистер

Всички опаковки с блистери са подсилени с алуминиево фолио с горещо запечатан лак (Vinyl/Acryl).

Опаковки съдържащи 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 280 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana

Словения

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

Reg.No: 20100570

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

Първо РУ: 09/09/2010

Подновяване на РУ: 13/03/2017



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2018

