

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

### **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валстор 160 mg филмирани таблетки  
Valstor 160 mg film-coated tablets

## ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Reg. № ..... *20110407*

Разрешение № *1-38628*, 24-07-2017

Одобрение № ..... /

## 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.

Валстор 160 mg филмирани таблетки са жълтеникави до оранжеви, продълговати и изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хипертония

Лечение на есенциална хипертония.

#### Пресен миокарден инфаркт

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

#### Сърдечна недостатъчност

Лечение на възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, когато инхибитори на аngiotenzin-конвертирация ензим (ACE) не се понасят, или при пациенти с непоносимост към бета-блокери като допълваща терапия към терапията с ACE инхибитори, когато не е възможно да се използват минералкортикоидни рецепторни антагонисти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Хипертония

Препоръчваната доза на Валстор е 80 mg един път дневно. Антихипертензивният ефект е ясно изразен след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. При пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно, дозата може да бъде повишена до 160 mg и максимално до 320 mg.

Валстор може да се прилага едновременно с други антихипертензивни лекарствени средства (вж. 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 започне 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. Препоръча 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 слединфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалцицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с ACE 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

Препоръчваната начална доза на Валстор 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, разделени на няколко приема.

Валсартан може да се прилага с други терапии за сърдечна недостатъчност. Тройната комбинация от ACE инхибитор, валсартан и бета-блокер или калий-съхраняващ диуретик обаче не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациенти 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.

##### Пациенти с бъбречно увреждане

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

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Валстор е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза 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.

##### Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Валстор при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

##### Начин на приложение

Валстор трябва да се приема с вода, независимо от приема на храна.

#### **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 валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) (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 мониторират съответно.

#### Нарушение на бъбрената функция

Понастоящем няма натрупан опит относно безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс < 10 mL/min (вж. точка 4.4). Липсват данни за безопасна употреба при пациенти с креатининов клирънс < 10 mL/min) и при провеждащи диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повищено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Едновременната употреба на ангиотензин II-рецепторни антагонисти, включително валсартан, или на ACE инхибитори в комбинация с алискрирен е противопоказан при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 mL/min / 1,73 m<sup>2</sup>) (виж точки 4.3 и 4.5).

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Валстор трябва да се употребява с повищено 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 Валстор може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемният дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с Валстор, например чрез намаляване на дозата на диуретиците.

#### Стеноза на бъбрената артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбрените артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбре克 безопасната употреба на Валстор не е установена.

Краткосрочно приложение на Валстор при дванадесет пациенти с реновазална хипертония вследствие на еднострранна стеноза на бъбрената артерия не води до значими промени в бъбрената хемодинамика, серумния креатинин или нивото на ureята в кръвта (BUN). Независимо от това други лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната ureя и серумния креатинин при пациенти с еднострранна стеноза на бъбрената артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбрената функция при пациентите, лекувани с валсартан.

#### Бъбренча трансплантація

До момента няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Валстор при пациенти, прекарали насико бъбренча трансплантація.

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с Валстор, 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 повищено 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 (ARB) по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с ARB се прецени като съществена, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно хипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При усигуруване на бременност лечението с ARB 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, рисът 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 ACE 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 Валстор 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

Рисът от нежелани реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се увеличи, когато Валстор се използва в комбинация с ACE инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от ACE инхибитор, бета-блокер и Валстор не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции, поради което не се препоръчва. Тройна комбинация от ACE инхибитор, минералкортикоид рецепторен антагонист и валсартан също не се препоръчва. Използването на тези комбинации трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Необходимо е повищено 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 Валстор 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 може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с ACE инхибитори 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-рецепторен блокер, не може да се изключи възможната връзка на употребата на Валстор с увреждане на бъбречната функция.

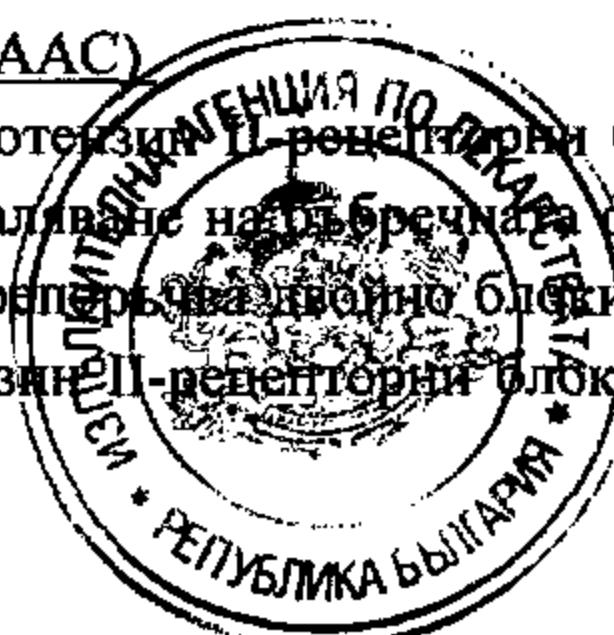
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан, са докладвани случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотика, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, на устните, фаринкса и /или езика. Някои от тези пациенти са развили ангиоедем и при прием други лекарства, включително ACE инхибитори. При възникване на ангиоедем приемът на Валстор трябва да се преустанови незабавно и да не се прилага повторно (вж. точка 4.8).

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

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

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

#### Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Валстор при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

#### Нарушена бъбречна функция

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 (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, особено когато валсартан се прилага при наличие на други състояния (температура, дехидратация), които могат да предизвикат нарушения на бъбречната функция.

#### Нарушена чернодробна функция

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

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

#### Двойното блокиране на ренин-ангиотензиновата система с АРБ, ACE инхибитори или алискирен

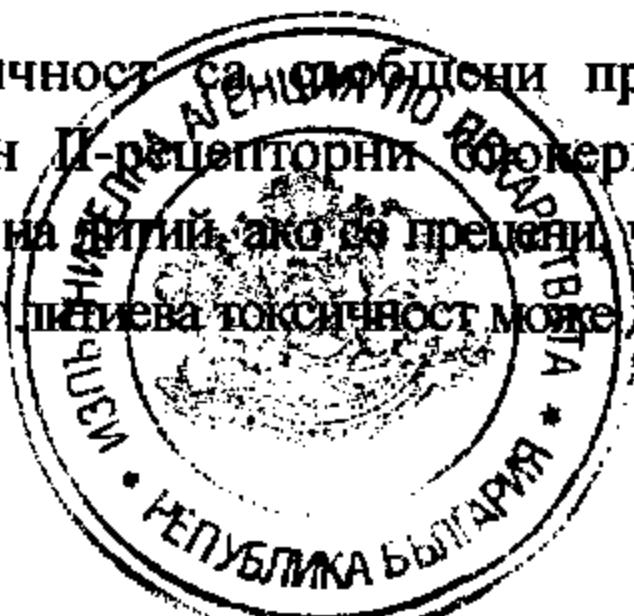
Едновременната употреба на ангиотензин II-рецепторни антагонисти (АРБ), включително валсартан, или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) в комбинация с алискирен при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ mL/min} / 1,73 \text{ m}^2$ ) е противопоказана (вж точки 4.3).

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития като 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 при едновременната употреба на литий с ACE инхибитори или ангиотензин II-рецепторни блокери, включително с Валстор. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима. Ако се прилага и диуретик, се предполага, че рисът от литиева токсичност може да бъде допълнително повишен.



*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 г/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 бъбреchnата функция и повишиване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбреchnата функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

#### *Транспортни молекули*

In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на транспортните молекули за чернодробно захващане OATP1B1 / OATP1B3 и чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Клиничното значение на тази находка не е известно. Едновременното прилагане на инхибитори на чернодробното захващане (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксен транспортер (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Трябва да се предприемат подходящи мерки при започване или преустановяване на едновременното 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, фуроземид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

#### **4.6 Фертилитет, 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 АРБ 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 рисък 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 триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбреchnа функция, гипотиреотрон, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбреchnа 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 бъбренчната функция и черепа на плода.

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 Валстор не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородено или недоносено бебе.

#### Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски гърехове при перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти над максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m<sup>2</sup> (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден 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 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-органичната 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 (> 1/1000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честота).

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 никаква честота на НЛР и поради това те са упоменати с "неизвестна" честота.

#### **Хипертония**

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

С неизвестна честота	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения
----------------------	--

##### **Нарушения на имунията система**

С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
----------------------	---

##### **Нарушения на метаболизма и храненето**

С неизвестна честота	Повишен серумен калий, хипонатриемия*
----------------------	---------------------------------------

##### **Нарушения на ухото и лабиринта**

Нечести	Световъртеж
---------	-------------

##### **Съдови нарушения**

	
--	---

С неизвестна честота	Васкулит
<b>Респираторни, гръден и медиастинални нарушения</b>	
Нечести	Кашлица
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	Коремна болка
<b>Хепато-билиарни 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	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

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

#### **Състояние след миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност**

<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
	Повишаване на серумния калий, хипонатриемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Замайване, зависещо от позата замайване
Нечести	Синкоп, главоболие
<b>Нарушения на ухoto 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, гръден и медиастинални нарушения</b>	
Нечести	Кашлица
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	Гадене, диария
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести	Ангиоедем
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 никочните пътища</b>	
Чести	Бъбречна недостатъчност и увреждане
Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин
С неизвестна честота	Повишение на ureята в кръвта
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести	Астения, умора

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, на Изпълнителната агенция по лекарствата.

#### **Контакти:**

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
Уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

##### **Симптоми**

Предозирането с Валстор може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркуляторен 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 циркуlatorния 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.  
ATC код: C09CA03

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. Повишени 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 ионни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.



Валсартан не инхибира ACE (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинин. Тъй като нямат ефект върху ACE и не засилват действието на брадикинин или субстанция P, малко вероятно е antagonистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с ACE инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ( $P < 0,05$ ) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с ACE инхибитор (2,6% срещу респективно 7,9%). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан, и 19,0% от тези, получаващи тиазиден диуретик, имат кашлица, в сравнение с 65,8% от лицата, лекувани с ACE инхибитор ( $P < 0,05$ ).

### Хипертония

Приложението на Валстор 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 на 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.

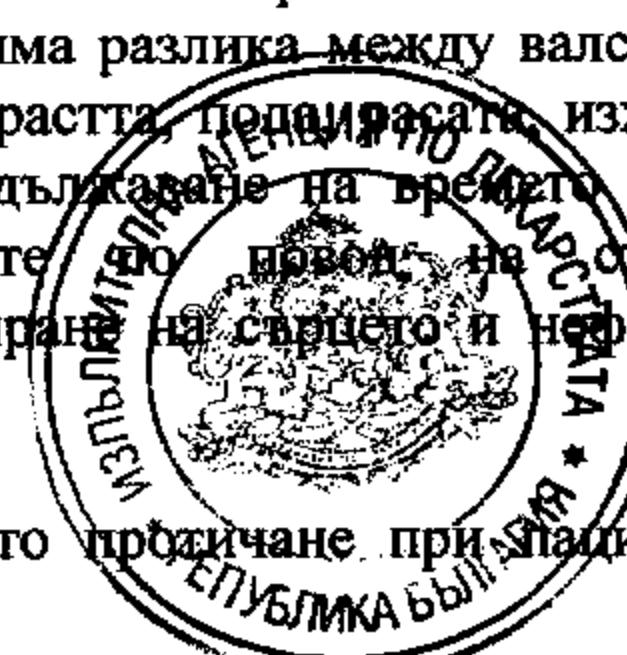
При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAЕ) с валсартан (80-160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 332-ма 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, UAЕ е намалено ( $p < 0,001$ ) 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.

### Пресен миокарден инфаркт

Проучването Валсартан при оствър миокарден инфаркт (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) (VALIANT) е рандомизирано, контролирано, многонационално, двойносляпо проучване при 14 703 пациенти с оствър миокарден инфаркт и признания, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна sistолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване  $\leq 40\%$  чрез радионуклидна вентрикулография или  $\leq 35\%$  чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двета 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, подаирасана изходните терапии или основното заболяване. Валсартан е ефективен и в удължаване на времето до, и в редуциране на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализациите, ~~до нови~~ на сърдечна недостатъчност, повторния миокарден инфаркт, реанимираното спиране на сърцето и нефрагалния 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. Оценката на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите, прекарали 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-блокер, 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 5010 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 см/м<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 Valsor 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 сходна в групите ( $p = NS$ ) с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Първичната полза е 27,5% (95% CI: от 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-блокер и валсартан.

В подгрупата 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 рисът за заболяемост са значително намалени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо).

При пациенти, които приемат ACE инхибитор без бета-блокер, общата смъртност е сходна ( $p = NS$ ) в групите с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рисът за заболяемост са значително намалени с 18,3% (95% CI: от 8% до 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 подобреие на класа по NYHA, признаките 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 изтласкане и се понижава LVIDD от изходната до крайната точка по време на проучването в сравнение с плацебо.

### Двойна блокада 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 с 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 ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

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

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 предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер 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 плацебо-групата.

## 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 придръжава 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 той 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 установлен хидроксиметаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

### Елиминиране:

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ( $t^{1/2}$  а < 1 час и  $t^{1/2}$  б около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно чрез билиарна екскреция с фекалиите (около 85% 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 /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 полуживота на валсартан при



пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на наблюдаваните при здрави доброволци. AUC и  $C_{max}$  стойностите на валсартан са почти пропорционални с повишаване на дозата над клиничния дозов интервал (от 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.

#### 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 пациенти. 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

##### 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 вещества, 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  $> 10 \text{ mL/min}$ ). Липсват данни за безопасна употреба при пациентите с креатининов клирънс  $< 10 \text{ mL/min}$  и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повищено 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 жълчката, 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. Валстор не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

##### Педиатрична популация

В едно проучване с 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до 16 години) при еднократно прилагане на валсартан под формата на суспензия (средно: 0.9 до 2 mg/kg, максимална доза 80 mg) клирънсът (литри/час/kg) на валсартан е сравним между отделните възрасти от 1 до 16 години и подобен на този при възрастни пациенти, приемащи същите дози.

##### Нарушена бъбречна функция

Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $< 30 \text{ mL/min}$  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  $> 30 \text{ mL/min}$ . 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 ( $600 \text{ mg/kg}$ /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 потомството (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове ( $600 \text{ mg/kg}$ /ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на  $\text{mg/m}^2$  (изчисленията се отнасят за перорална доза  $320 \text{ mg}$ /ден и пациент с тегло  $60 \text{ kg}$ ).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до  $600 \text{ mg/kg}$  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 (от 200 до  $600 \text{ mg/kg}$ /ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на  $\text{mg/m}^2$  (изчисленията се отнасят за перорална доза  $320 \text{ mg}$ /ден и пациент с тегло  $60 \text{ kg}$ ).

При мармозетки в аналогични дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повищени 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 мармозетките. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза

Целулоза на прах

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Филмово покритие, жълто:

Хипромелоза

Титаниев диоксид (E171)

Макрогол 8000

Жълт железен диоксид (E172)

Червен железен диоксид (E172)

Черен железен диоксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под  $30^\circ\text{C}$ .



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC-PE-PVDC/Alu-PVDC блистер.

Всяка кутия съдържа 30 таблетки.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул.“Г. М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България  
тел: +359 2 962 54 54  
факс: + 359 2 960 37 03  
e-mail: [info@tchaikapharma.com](mailto:info@tchaikapharma.com)

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

Рег. номер: 20110407

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

Дата на първо разрешение за употреба: 05.07.2011

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май, 2017

