

171  
СЪБВРЪДИ  
14.12.08

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**Valsacor 40 mg film-coated tablets**  
**Valsacor 80 mg film-coated tablets**  
**Valsacor 160 mg film-coated tablets**

**Валсакор 40 mg филмирани таблетки**  
**Валсакор 80 mg филмирани таблетки**  
**Валсакор 160 mg филмирани таблетки**

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Една филмирана таблетка съдържа 40 mg, 80 mg или 160 mg валсартан (*valsartan*).

Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.  
За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Вид филмирани таблетки от 40 mg: жълто-кафяви, кръгли, леко двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.  
Вид на филмирани таблетки от 80 mg: розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.  
Вид на филмирани таблетки от 160 mg: жълто-кафяви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Таблетките, от трите концентрации, могат да се делят на две равни части.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Показания**

**Хипертония**

Лечение на есенциална хипертония.

**Сърдечна недостатъчност**

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV клас) когато ACE инхибиторите не могат да бъдат прилагани или като допълваща терапия към ACE инхибиторите когато бета-блокери не могат да бъдат използвани (виж раздел 4.4 и раздел 5.1).

**Остър инфаркт на миокарда**

Лечение на клинично стабилни пациенти с признаци, симптоми или радиологични данни за левокамерна недостатъчност и/или с левокамерна систолна дисфункция след остър (12 часа – 10 дни) миокарден инфаркт (виж раздел 4.4 и раздел 5.1).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**



Валсакор може да се приема независимо от храненето и трябва да се приема с течност.

### **Хипертония.**

Препоръчаната доза валсартан е 80 mg един път дневно, независимо от расата и пола. Антихипертензивният ефект се наблюдава след 2-та седмица, максималният антихипертензивен ефект се наблюдава след 4-та седмица. При някои пациенти, при които кръвното налягане не се контролира адекватно, дозата може да се повиши до 160 mg, или да се прибави тиазиден диуретик за по-голямо понижаване на кръвното налягане.

Валсартан може да се използва в комбинация с други антихипертензивни лекарствени средства.

### **Бъбречно увреждане:**

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20-50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 20 ml/min) или при пациенти на диализа, се препоръчва по-ниска начална доза от 40 mg веднъж дневно.

### **Чернодробно увреждане:**

Изисква се повишено внимание когато валсартан се предписва на пациенти с чернодробно увреждане или билиарно обструктивно заболяване (виж раздели 4.3 и 4.4). При пациенти с леко да умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчителна доза е 80 mg валсартан.

### **Сърдечна недостатъчност**

Препоръчаната начална доза е 40 mg два пъти дневно. Дозата може да се повишава стъпаловидно до 80 и до 160 mg, два пъти дневно, в зависимост от поносимостта на пациента. Титрирането до 80 mg и 160 mg, два пъти дневно, трябва да става в интервали от поне две седмици. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания е 320 mg разделени на две равни дози.

Редуциране дозата на диуретика трябва да се обмисли в курса на лечението.

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

### **Скорошен миокарден инфаркт**

При клинично стабилни пациенти, лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. След началната доза от 20 mg, два пъти дневно, валсартан трябва да се титрира 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. Най-общо, се препоръчва пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението и максималната прицелна доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца, в зависимост от поносимостта на пациента към валсартан по време на титрирането. При изява 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 постинфарктни състояния като напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици.

Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва. (виж раздели 4.4, 4.8 и 5.1).

#### **Бъбречно увреждане:**

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбреците и с диагноза инфаркт на миокарда. Понастоящем няма налични данни за пациенти с инфаркт на миокарда и тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин 221  $\mu\text{mol/l}$ ). Затова валсартан трябва да се използва внимателно при такива пациенти след подходяща оценка на бъбречната функция (виж раздел 4.4).

#### **Чернодробна увреждане:**

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, дозите, по-високи от 80 mg два пъти дневно, трябва да бъдат внимателно обсъдени, дали клиничната полза превишава възможния риск, свързан с повишаване на експозицията на валсартан. Пациентите с тежко чернодробно увреждане, цироза или билиарна обструкция не трябва да използват валсартан. (виж раздел 4.3).

#### **Старческа възраст**

На лица в старческа възраст може да се прилага същата доза като при по-млади пациенти.

#### **Деца и юноши**

Не се препоръчва употребата на Валсакор при деца и юноши под 18 годишна възраст поради липса на данни за ефикасността и безопасността му. Безопасността и ефикасност на валсартан не са доказани при деца.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към валсартан или към някое от помощните вещества.

Тежко чернодробно увреждане, цироза и холестаза.

Бременност (виж раздел 4.6).

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

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

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, например такива, получаващи високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечение с валсартан може да се изяви симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригират преди започване на лечението с валсартан, например чрез намаляване на дозата на диуретика. При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в лежачо положение и при необходимост да му се приложи венозно физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане, лечението може да продължи.

#### **Стеноза на бъбречна артерия**

При пациентите с двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек, безопасната употреба на валсартан не е установена.

Краткосрочно приложение на валсартан при дванадесет пациенти с реновазална хипертония, вторична при едностранна стеноза на бъбречната артерия, не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на урея



в кръвта (BUN). Независимо от това, като мярка за безопасност се препоръчва проследяване на пациентите с едностранна стеноза на бъбречната артерия, тъй като при тях другите лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, могат да повишат стойностите на уреята и серумния креатинин.

### **Нарушена бъбречна функция**

Като последица на инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон има съобщения за повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин и за промени в бъбречната функция, включително и бъбречна недостатъчност (много редки), основно, при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане или при такива с тежка сърдечна недостатъчност.

### **Чернодробно увреждане**

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза се изисква коригиране на дозата. Дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (виж раздел 4.2). Валсартан основно се екскретира в неговите непроменени форми чрез жлъчката и при пациенти с жлъчни обструктивни заболявания е демонстриран по-нисък клирънс на валсартан. (виж раздел 5.2). Затова валсартан не трябва да се прилага при такива пациенти. Няма данни обаче за употребата на валсартан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

### **Сърдечна недостатъчност/ скорошен миокарден инфаркт**

Употребата на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност или при такива, след инфаркт на миокарда, често води до известна редуция на артериалното налягане, но ако се спазват инструкциите на дозирането, преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не се налага. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност или при такива, след прекаран инфаркт на миокарда.

Като последица от инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон могат да се очакват промени в бъбречната функция при податливи пациенти. При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (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. Оценката на състоянието на пациенти със сърдечна недостатъчност и след инфаркт на миокарда трябва винаги да включва и оценка на бъбречната функция.

При пациентите със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от ACE инхибитор, бета-блокатор и валсартан не показва каквато и да било клинична полза. (виж раздел 5.1). Тази комбинация значително повишава риска от нежелани реакции и затова не се препоръчва. При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от ACE инхибитор, бета-блокатор и валсартан трябва да се прилага внимателно (виж раздел 5.1).

При пациенти със скорошен инфаркт на миокарда, двойната комбинация от каптоприл и валсартан не показва каквато и да било допълнителна клинична полза; вместо това се повишава риска от нежелани събития в сравнение с лечението със съответните лекарства (виж раздели 4.8 и 5.1). Затова тази комбинация не се препоръчва.

### **Специални предупреждения за помощните вещества**

Валсакор съдържа лактоза. Пациентите с вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.



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

Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия със следните лекарствени продукти, често използвани в лечението на пациенти с хипертония: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Тъй като валсартан не се метаболизира в значителна степен, клинично свързани взаимодействия лекарство-лекарство под формата на метаболитна индукция или инхибиране на системата на цитохром P450 с валсартан не се очакват. Въпреки, че валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен, *in vitro* проучванията не показват каквито и да било взаимодействия на ниво от ранга на молекули, които се свързват във висока степен с протеините като диклофенак, фуросемид и варфарин. Едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, може да доведе до повишени стойности на серумния калий и при пациенти със сърдечна недостатъчност до повишаване на стойностите на серумния креатинин. Ако е наложителна едновременната употреба, те трябва да се прилагат с повишено внимание. Комбинация с НСПВС: Когато Ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина(>3 g/дневно) и неселективни НСПВС), може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект.

Както и ACE инхибиторите, едновременното приложение на Ангиотензин II антагонистите и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително и възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, най-вече при пациенти с вече съществуваща влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, най-вече при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на едновременното лечение и периодично след това.

Едновременното приложение на валсартан и лекарствени средства, съдържащи литий, може да засили нежеланите реакции на лития поради повишена реабсорбция на литий в проксималните тръби. Затова се препоръчва мониториране на серумните нива на литий.

Едновременната употреба с други антихипертензивни средства може да засили хипотензивния ефект на валсартан.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Поради механизма на действие на ангиотензин II антагонистите, рискови фактори върху плода не могат да се изключат. При *in utero* експозицията на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим (ACE), предписвани на бременни жени по време на втори и трети триместър, води до увреждания и смърт на развиващия се плод. Има съобщения за спонтанен аборт, олигохидрамнион и бъбречна дисфункция при новороденото, когато бременната е приела валсартан по непредпазливост. Подобно на всички лекарства, които повлияват ринин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), валсартан не трябва да се използва по време на бременност. Ако се установи бременност по време на лечението, приемането на валсартан трябва да се преустанови по най-бързия начин.



Няма данни относно екскрецията на валсартан в кърмата при хората. Валсартан се екскретира в кърмата при плъхове. Затова валсартан не трябва да се използва от кърмещи жени.

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

Както и при другите антихипертензивни средства, се изисква повишено внимание при шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В контролирани клинични проучвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежелани реакции (НР) е сравнима с тази при плацебо. Честотата на НР не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така, не показва връзка с пола, възрастта или расата. Таблицата по-долу обобщава нежеланите реакции от 10 плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти, лекувани с различни дози валсартан (10 до 320 mg) до 12 седмици.

НР, съобщени в клиничните проучвания при пациенти с хипертония, независимо от причинната им връзка с валсартан и възникващи по-често с валсартан, отколкото с плацебо, както и нежеланите лекарствени реакции от отделни съобщения, са представени по-долу според системно-органични класове. От 2 316 пациенти, 1 281 човека са лекувани с доза 80 mg и 660 човека с доза 160 mg валсартан дневно. Никоя от нежеланите реакции не е свързана с дозата за периода на лечението. Затова, нежеланите реакции, възникнали при различните дози, са групирани заедно. Случаите на нежелани реакции не са свързани с пола, възрастта или расата на пациентите. Всички нежелани реакции в групата на пациентите, лекувани с валсартан, с честота 1% или по-голяма са включени в таблица, независимо от причинната връзка с проучваното лекарство.

Профилът на безопасност на валсартан при пациенти след миокарден инфаркт е в съответствие с фарамакологичния профил на лекарството и е свързан основно с подлежащото заболяване. В таблицата по-долу са включени нефаталните тежки нежелани реакции (СНР) с предполагаема взаимовръзка с проучвания лекарствен продукт, наблюдавани в проучването на следмиокарден инфаркт с честота  $\geq 0,1\%$ .

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), съобщени в клиничните проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност, наблюдавани с честота по-голяма от 1% и изязвяващи се по-често с валсартан отколкото с плацебо също са включени в таблицата по-долу.

Честотата се дефинира като: много чести ( $>1/10$ ), чести ( $>1/100 <1/10$ ), нечести ( $>1/1\ 000 <1/100$ ), редки ( $>1/10\ 000 <1/1\ 000$ ), много редки ( $<1/10\ 000$ ).

##### **Инфекции и инфестации**

Чести:	Вирусни инфекции
Нечести:	Инфекции на горния отдел на дихателните пътища, фарингит, синусит
Много редки:	гастроентерити, ринити

##### **Нарушения на кръвоносната и лимфната система**

Много редки:	Тромбоцитопения
--------------	-----------------

##### **Нарушения на имунната система**



Редки: Свръхчувствителност, включваща серумна болест

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

Нечести: Хиперкалиемия<sup>\*,#</sup>

### **Психични нарушения**

Нечести: депресия, безсъние

### **Нарушения на нервната система**

Чести: Зависещо от позата замайване<sup>#</sup>

Нечести: Сников<sup>\*</sup>

Редки: замаяност<sup>##</sup>, невралгия

Много редки: Главоболие

### **Нарушения на очите**

Нечести: Конюнктивит

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

Нечести: Световъртеж

### **Сърдечни нарушения**

Нечести: Сърдечна недостатъчност

### **Съдови нарушения**

Чести: Ортостатична хипотония<sup>#</sup>

Нечести: Хипотония<sup>\*,##</sup>

Редки: Васкулит

Много редки: Кръвоизлив

### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Нечести: Кашлица, епистаксис

### **Стомашночревни нарушения**

Нечести: Диария, коремна болка

Много редки: Гадене<sup>##</sup>

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Редки: Ангионевротичен оток<sup>\*\*</sup>, обрив, сърбеж

### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Нечести: Болка в гърба, мускулни крампи, миалгия, артрит

Много редки: Артралгия

### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Много редки: Влошаване на бъбречната функция<sup>\*\*##</sup>, остра  
бъбречна недостатъчност<sup>\*\*</sup>, бъбречна  
недостатъчност<sup>\*\*</sup>

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Нечести: Умора, астения

\*Съобщени в индикацията за пациенти след инфаркт на миокарда



# Съобщени в индикацията за сърдечна недостатъчност

\*\* Съобщени като "нечести" в индикацията за пациенти след миокарден инфаркт

## Съобщени с по-висока честота в индикацията за сърдечна недостатъчност (чести: замайване, бъбречно увреждане, хипотония; нечести: главоболие, гадене)

В проучване при пациенти, след инфаркт на миокарда са регистрирани детайлно четири типа нежелани реакции; това са хипотония, бъбречна дисфункция, кашлица и ангионевротичен оток. Предварително определените нежелани реакции, които най-често водят до трайно преустановяване на лечението с изследваното лекарство са били хипотония: 1,8% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, съобщават за тази реакция, сравнени с 1,4% от пациентите, лекувани с валсартан 0,8% лекувани с каптоприл. Бъбречна дисфункция е наблюдавана най-рядко при пациентите лекувани с каптоприл, а кашлица е наблюдавана най-рядко при пациентите, лекувани с валсартан. Не се установяват различия по отношение на ангионевротичния оток.

Процента на трайно преустановяване на лечението по повод нежелани реакции е 5,8% при пациентите, лекувани с валсартан, 7,7% при пациентите, лекувани с каптоприл и 9,0% при пациентите, лекувани с валсартан и каптоприл.

#### Лабораторни данни:

Много рядко приемането на валсартан се свързва намаляване стойностите хемоглобин и хематокрит. В контролирани клинични проучвания, 0,8% и 0,4% от пациентите, лекувани с валсартан показват значително намаление (> 20%) на стойностите на хемоглобин и хематокрит, съответно. За сравнение, 0,1% от пациентите, получаващи плацебо показват намаление и на хематокрита и на хемоглобина.

Неутропения се наблюдава при 1,9% от пациентите лекувани с валсартан спрямо 1,6% от пациентите, лекувани с АСЕ инхибитори.

В контролирани клинични проучвания, значимо покачване на серумния креатинин, калий и общ билирубин са наблюдавани съответно при 0,8%, 4,4% и 6% от пациентите, лекувани с валсартан спрямо 1,6%, 6,4% и 12,9% от тези, лекувани с АСЕ инхибитор. При пациентите след инфаркт на миокарда, удвояване на серумния креатинин се наблюдава при 4,2% от лекуваните с валсартан, при 4,8% от лекуваните с валсартан + каптоприл и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл.

При пациентите със сърдечна недостатъчност, покачване на серумния креатинин по-голямо от 50% се наблюдава при 3,9% от пациентите, лекувани с валсартан в сравнение с 0,9% от приемащите плацебо. Сред тези пациенти, по-голямо от 20% покачване на серумния калий се наблюдават при 10% от лекуваните с валсартан в сравнение с 5,1% от получаващите плацебо.

В проучванията за сърдечна недостатъчност, повече от 50% покачване на кръвния уреен азот (BUN) е наблюдавано при 16,6% от пациентите, лекувани с валсартан в сравнение с 6,3% от пациентите, получаващи плацебо.

При пациентите след инфаркт на миокарда, удвояване на серумния креатинин се наблюдава при 4,2% от лекуваните с валсартан, при 4,8% от лекуваните с валсартан + каптоприл и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл.

Съобщава се за редки случаи на повишаване на стойностите на чернодробните показатели при пациентите с хипертония, лекувани с валсартан.

## 4.9 Предозиране

Предозирането с валсартан може да доведе до изразена хипотония, която да доведе до загуба на съзнание, циркулаторен колапс и/или шок.

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием и вида и тежестта на симптомите като от първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус.





Пациентът винаги трябва да получи достатъчно количество активен въглен. В случай на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се осигури заместване с обемозаместващи и солеви разтвори. Валсартан не се елиминира посредством диализа, тъй като стабилно се свързва с плазмените протеини.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти, самостоятелни. АТС код: C09C A03.

Активният хормон на RAAS е ангиотензин II, който се образува от ангиотензин I посредством ACE. Ангиотензин II се свързва със специфични рецептори, разположени в клетъчните мембрани на различни тъкани. Той притежава множество физиологични ефекти, включващи и двете - директна и индиректна намеса в регулацията на кръвното налягане. Като мощен вазоконстриктор, ангиотензин II упражнява директен пресорен отговор. В допълнение, подпомага задръжка на натрий и стимулация на секрецията на алдостерон.

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той въздейства селективно върху AT<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT<sub>1</sub> рецепторна блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT<sub>2</sub> рецептори, което показва антагонистични функции като ефектите върху кръвоносните съдове упражнени от AT<sub>1</sub> рецептори са вземат предвид.

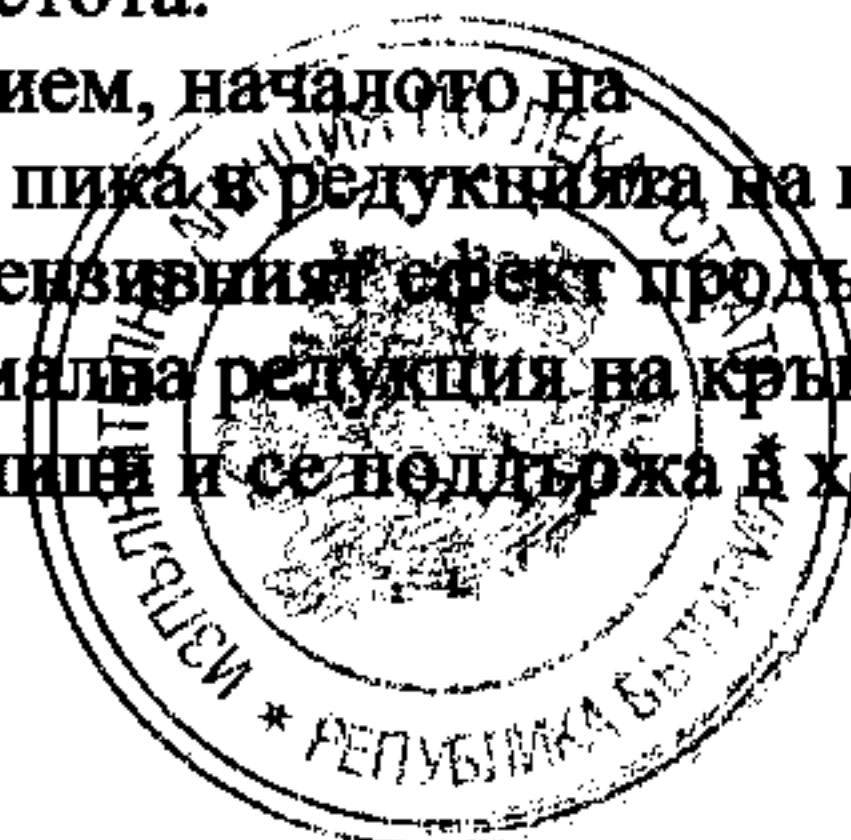
Валсартан не проявява никаква частична антагонистична активност към AT<sub>1</sub> рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT<sub>1</sub> рецептора, отколкото към AT<sub>2</sub> рецептора.

Валсартан не инхибира ACE, известен още и като киназа II, който превръща Ang I в Ang II и разгражда брадикинина. Тъй като няма ефект върху ACE и няма повишаване на брадикинина или субстанция P, ангиотензин II антагонистите не се очаква да предизвикват кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с ACE инхибитор, изявата на суха кашлица е значимо ( $P < 0,05$ ) по-малка при пациентите, лекувани с валсартан отколкото при тези лекувани с ACE инхибитор. (2,6% срещу 7,9% съответно). В клинично проучване 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 сравнено с 68,5% от лицата, лекувани с ACE инхибитор ( $P < 0,05$ ). Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.

### Хипертония

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

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в редуцицията на кръвното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При повторение на дозата, максимална редукция на кръвното налягане с различни дози се достига най-общо 2-4 седмици и се поддържа в хода на



дълготрайна терапия. При комбинирането с хидрохлоротиазид се постига значима допълнителна редукция на кръвното налягане.

Внезапното спиране на приемането на валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

В проучванията с многократни дози при хипертензивни пациенти с валсартан няма значими ефекти върху общия холестерол, триглицеридите на гладно, серумната глюкоза на гладно или пикочната киселина.

### **Сърдечна недостатъчност**

#### *Хемодинамика и неврохормони.*

Оценката на динамиката на движение и серумната концентрация на неврохормони е провеждана при пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II - IV), характеризираща се с белодробно капилярно налягане  $> 15$  mmHg в два кратки периода на дългосрочното оценяване. В първото проучване на пациенти, лекувани с ACE инхибитори, единична и повторните дози валсартан, прилагани едновременно с ACE инхибитори, подобрява хемодинамичните параметри, включително белодробното капилярно налягане, диастолното налягане в белодробните артерии и систоличното артериално налягане. След 28 дневно лечение се наблюдава намаляване на серумния алдостерон и намаляване на серумния норадреналин. Във второто изследване на пациентите не-третиран с ACE инхибитори 6 месеца преди лечението, след 28 дена валсартан подобри белодробното капилярно налягане, периферното съдово съпротивление, ударния обем и систоличното артериално налягане.

В дългосрочното проучване Val-HeFT, серумната концентрация на норадреналин и церебрален натруретичен пептид бяха значително по-ниски (в сравнение с основния резултат) при пациенти приемащи валсартан, отколкото в плацебо групата.

#### *Болестност и смъртност.*

Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) е рандомизирано, многонационално, двойно сляпо проучване при което пациенти със сърдечна недостатъчност (62% с NYHA клас II, 36% - клас III и 2% - клас IV) и левокамерна фракция на изтласкване (LVEF)  $< 40\%$  и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD)  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>, на стандартна основна терапия, са били избрани предвид сравняване на нивото на болестността и смъртността при валсартан сравнен с плацебо. 5 010 пациенти от 16 държави са рандомизирани към плацебо или валсартан. И в двете групи основната терапия включва ACE инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на проследяването е приблизително около 2 години. Средната дневна доза на лекарството валсартан във Val-HeFT проучването е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до смъртта) и болестност от сърдечна недостатъчност (време до първия болестен инцидент), по-късно дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилаторни лекарства за четири или повече часа (без хоспитализация). Общата смъртност е подобна в групата на валсартан и в тази на плацебо. Болестността е значително по-ниска (с 13,2%) в групата на валсартан в сравнение с групата на плацебо.

Първичната полза е редукция на риска (с 27,5%) преди първата хоспитализация по повод прояви на сърдечна недостатъчност. Пациенти не приемащи нито ACE инхибитори, нито бета-адреноцептор блокиращи агенти се свързаха с най-добрия изход от заболявания със сърдечна недостатъчност. Обаче плацебо нивата бяха по-добри при пациенти приемащи тройната комбинация от: бета-адреноцептор блокиращи лекарства, ACE инхибитор и ангиотензин II рецептор антагонист – валсартан. Анализът на подгрупата е труден и не се знае дали това е възпроизводим ефект или случайно явление.

*Толеранс към упражнения и възможност за упражняване.*



Ефектът на валсартан (прилаган едновременно със стандартната терапия при сърдечна недостатъчност) върху толеранса към упражненията се изчислява с използване на модифициран протокол на Naughton за пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II - IV) с левостранно камерно увреждане (изтласкване от лявата камера < 40%). Удължено време на толеранс към упражнения в сравнение с базовото състояние се наблюдава при всички групи. По-голямо средно увеличение в сравнение с базовото състояние се наблюдава при групата на валсартана, но те бяха незначителни от статистическа гледна точка. Най-голямо подобрене се наблюдава при пациентите от подгрупата, не приемаща ACE инхибитори, където средните промени във времето на толеранс към упражненията бяха два пъти по-големи от тези на групата на валсартана и на плацебо групата. Ефектът на валсартан в сравнение с еналаприл се оценява с 6-минутен тест с ходене за пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA клас II и III) с изтласкване от лявата камера < 45%; ACE инхибиторите бяха започнати най-малко 3 месеца преди теста. Валсартан в дози от 80 mg и валсартан в дозите от 160 mg веднъж дневно във връзка със способността за упражняване беше оценен с 6-минутен тест с ходене за пациенти предходно стабилизиращи с ACE инхибитори и лекувани с валсартан или еналаприл .

*NYHA клас, обективни и субективни симптоми, качество на живот, фракция на изтласкване.*

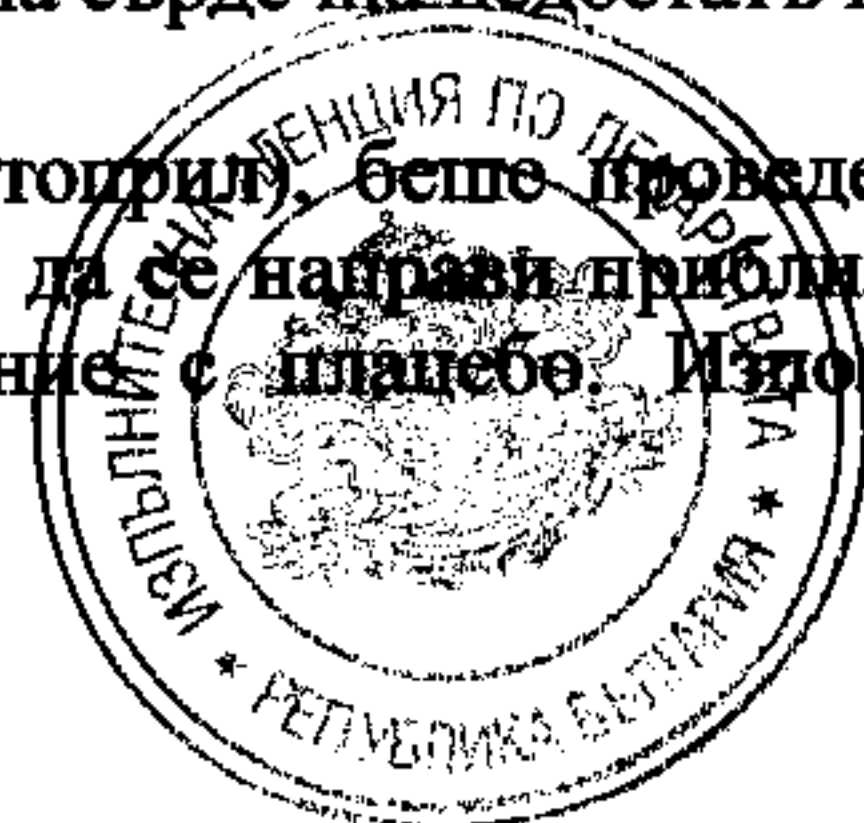
В общата популация на проучването Val-HeFT, пациентите, лекувани с валсартан в сравнение с плацебо показват значимо подобрене на класа по NYHA, признаците и симптомите на сърдечната недостатъчност, включително диспния, умора, отоци и хрипове. Пациентите, приемащи валсартан имат по-добро качество на живот 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 се понижава левокамерния вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) от изходната до крайната точка по време на проучването в сравнение с плацебо.

### **Скоросен миокарден инфаркт**

„Valsartan in acute myocardial infarction trial” (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 (изявена като фракция на изтласкване  $\leq 40\%$  чрез радионуклеидна вентрикулография или  $\leq 35\%$  чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от валсартан плюс каптоприл в периода от 12 час до 10 ден след началото на симптомите за миокарден инфаркт, като средния период за лечение е две години. Основното лечение включва ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, ACE инхибитори, тромболитици и статини. От проучваната популация 69% са мъже, 94% от бялата раса и 53% са на възраст 65 години и по-възрастни. Първичната крайна точка е време за всички случаи на смъртност.

Валсартан е също толкова ефективен, колкото и 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%). Валсартан е ефективен и в удължаване на времето до, и в редуциране на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализации по повод на сърдечна недостатъчност и повторен миокарден инфаркт.

Тъй като това беше проучване с активен контрол (каптоприл), беше проведен един допълнителен анализ на причините за смъртен изход, за да се направи приблизителна оценка на това как валсартан ще действа в сравнение с плацебо. Използвайки



резултатите от предишните проучвания при миокарден инфаркт - SAVE, AIRE, и TRACE – пресметнатият ефект на валсартан запазва 99,6% от ефекта на каптоприл (97,5% CI = 60-139%).

Комбинацията на валсартан с каптоприл не добавя допълнителни ползи спрямо лечението само с каптоприл, затова тази комбинация не се препоръчва. Няма разлика по отношение на общата смъртност в зависимост от възрастта, пола, расата, базисните предишни терапии или подлежащото заболяване.

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност или заболяемост когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, валсартан самостоятелно или каптоприл самостоятелно. В допълнение, ползите от лечението с комбинацията валсартан + каптоприл, валсартан като монотерапия и каптоприл като монотерапия са запазени при пациенти, лекувани с бета-блокери.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на валсартан след орално приложение е бърза, въпреки че количеството на абсорбираното вещество варира. Средната абсолютна бионаличност на валсартан е 23%. Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ( $t_{1/2\alpha} < 1\text{h}$  и  $t_{1/2\beta}$  около 9 h).

Фармакокинетиката на валсартан е линейна в изследвания дозов интервал. Няма промени в кинетиката на валсартан при повторно приложение и има малка акумулация при еднократно дневно дозиране. Плазмените концентрации са сходни при мъже и жени.

Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97 %), основно със серумния албумин. Обемът на разпределение при равновесни концентрации е нисък (около 17 l). Плазменният клирънс е относително бавен (около 2 L/h) когато се сравнява с хепаталното кръвообръщение (около 30 l/h). След перорален прием, 70% се екскретира с фецеса и 30% с урината, основно като непроменено съединение.

Валсартан може да се дава с или независимо от храната.

Когато валсартан се приема с храна, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на валсартан намалява с 48%; въпреки това след 8 часа, плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Редукцията на AUC не се свързва с клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект. Затова валсартан може да се прилага независимо от храненето. Средното време за достигане на максимални концентрации и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези, наблюдавани при здрави доброволци. Стойностите на AUC и  $C_{\text{max}}$  на валсартан се повишават линейно и са почти пропорционални на увеличението на дозата над клиничния дозов интервал (40 mg - 160 mg валсартан двукратно дневно).

Средният фактор на натрупване е около 1,7.

Реалният клирънс на валсартан след перорален прием е приблизително около 4,5 l/час. Възрастта не повлиява реалния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

### Специална група пациенти

#### *Старческа възраст:*

При някои пациенти в старческа възраст антихипертензивното действие на валсартан е по-силно в сравнение с млади пациенти. Тази разлика обаче, няма никаква клинична значимост.

#### *Нарушена бъбречна функция:*

Както се очаква за вещество, чиито бъбречен клирънс е отговорен само за около 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена връзка между бъбречната функция и системната



експозиция на валсартан. По тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20-50 ml/min). Липсват данни за пациентите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min) и пациентите на диализа. Все пак, валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и няма вероятност да бъде отстранен чрез диализа.

#### *Чернодробно увреждане:*

Около 70% от валсартан се елиминира чрез жлъчката в непроменен вид. Валсартан не се подлага на интензивна биотрансформация и както може да се очаква, системната експозиция с валсартан не е зависима от степента на чернодробното увреждане. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с не-билиарна чернодробна недостатъчност и без холестаза. Площта под кривата на плазмената концентрация на валсартан, AUC, е била средно два пъти по-голяма при пациенти с билиарна цироза или при пациенти със стеноза на билиарния тракт в сравнение със здрави доброволци (виж раздел 4.4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В многообразни предклинични проучвания за безопасност, проведени върху няколко животински вида, няма доказателства за засягаща целият организъм или отделен орган токсичност, отделно от фетотоксичността. Потомството на плъхове, приемал 600 mg/kg по време на последното тримесечие и по време на лактация, показва леко намаление на оцеляването и леко забавено развитие. (виж Раздел 4.6). Основните предклинични открития за безопасността се приписват на фармакологичното действие на компонентите и не е доказано да имат някакво клинично значение.

Няма данни за мутагенност, кластогенност или карциногенност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Ядро на таблетката  
Лактоза монохидрат,  
Микрокристална целулоза,  
Повидон,  
Кроскармелоза натрий,  
Силициев диоксид, колоиден безводен,  
Магнезиев стеарат,

Обвивка  
Хипромелоза,  
Титанов диоксид, E 171,  
Макрогол 4000,  
Оцветител железен оксид жълт, E 172\*,  
Оцветител железен оксид червен, E 172\*\*.

\* наличен във валсартан 40 mg и 160 mg филмирани таблетки

\*\* наличен във валсартан 80 mg и 160 mg филмирани таблетки

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.



### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC алуминиеви блистерни опаковки  
40 mg, 80 mg, 160 mg: 7, 14, 28, 56, 84, 98 таблетки

Не всички опаковки може да са на пазара.

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

Няма специални изисквания.

Неизползваните лекарствени продукти или отпадъчни материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

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

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

