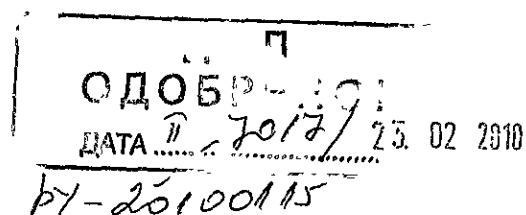


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсаджен 80 mg твърди капсули  
Valsagen 80 mg Hard capsules

Валсаджен 160 mg твърди капсули  
Valsagen 160 mg Hard capsules



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валсаджен 80 mg капсули: Една капсула съдържа 80 mg валсартан (valsartan).  
Валсаджен 160 mg капсули: Една капсула съдържа 160 mg валсартан (valsartan).

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Валсаджен 80 mg е в желатинови капсули, твърди, с капачка в светло сив цвят и непрозрачно тяло, с черен надпис "М 80" върху тялото и капачката, съдържащи бял до почти бял гранулиран прах.

Валсаджен 160 mg е в желатинови капсули, твърди, с капачка в тъмно сив цвят и непрозрачно тяло, с черен надпис "М 160" върху тялото и капачката, съдържащи бял до почти бял гранулиран прах.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

##### *Хипертензия*

Лечение на есенциална хипертензия

##### *Скорошен миокарден инфаркт*

Лечение на клинично стабилни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или безсимптомна лявокамерна систолна дисфункция след остър (12 часа - 10 дни) миокарден инфаркт (вижте раздели 4.4 и 5.1).

##### *Сърдечна недостатъчност*

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, когато АСЕ инхибиторите не може да бъдат прилагани или като допълваща терапия към АСЕ инхибиторите, когато бета-блокери не може да бъдат използвани (вижте раздели 4.4 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

##### *Дозировка*

##### *Хипертензия*

Препоръчваната начална доза на валсартан е 80 mg един път дневно. Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици, а максималният 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.

Валсартан може да се прилага едновременно с други антихипертензивни продукти. Добавянето на диуретик, като напр. хидрохлоротиазид допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти.



- Свърхчувствителност към активната съставка или към някое от помощните вещества.
- Тежко увреждане на черния дроб, билиарна цироза и холестаза.
- През втория и третия триместър на бременността (вижте раздели 4.4 и 4.6).

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

##### ***Хиперкалемия***

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-пестящи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат количеството на калия (напр. хепарин). Необходимо е често определяне на стойностите на калия.

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

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

##### ***Стеноза на бъбречна артерия***

При пациенти 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 пациента с реновазална хипертензия, вторична при едностранна стеноза на бъбречната артерия, не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, креатинина в серума или нивото на урея в кръвта (BUN). Независимо от това, като мярка на безопасност при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия се препоръчва проследяване на функцията на бъбреците при лечение с валсартан, тъй като при тях другите лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин могат да покачат стойностите на уреята и креатинина в серума.

##### ***Бъбречна трансплантация***

До момента няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на валсартан при пациенти с наскоро извършена трансплантация на бъбрек.

##### ***Първичен хипералдостеронизъм***

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

##### ***Стеноза на аортата и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия***

Както при всички други вазодилататори е необходимо специално внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортата и митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ОХКМ).

##### ***Нарушена функция на бъбреците***

Не се налага корегиране на дозата при пациенти с увреждане на бъбреците с креатининов клирънс  $> 10$  ml/min. Към момента няма достатъчно клиничен опит по отношение на безопасността при пациенти с креатининов клирънс  $< 10$  ml/min и при пациенти на диализа, ето защо при тези пациенти валсартан трябва да се прилага внимателно (вижте раздели 4.2 и 5.2).

##### ***Увреждане на черния дроб***

При пациенти с увреждане на черния дроб в лека до умерена степен без холестаза, валсартан трябва да се прилага внимателно (вижте раздели 4.2 и 5.2).

##### ***Бременност***

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIARs) не трябва да се прилагат по време на бременност. В случай, че продължително лечение с (AIIARs) е особено необходимо, лечението на пациентки планирали бременност трябва да се промени с приложение на алтернативни продукти, чиято безопасност при приложение по време на бременност е по-добре известна.



При потвърдена бременност лечението с (AIIAs) трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо трябва да се започне алтернативно лечение (вижте раздели 4.3 и 4.6).

#### **Скорошен миокарден инфаркт**

Комбинация на каптоприл и валсартан не е показала адитивен клиничен ефект, вместо това рискът от нежелани реакции се повишава, сравнение с лечението поотделно (вижте раздели 4.2 и 5.2). Следователно, комбинация валсартан и АСЕ инхибитор не се препоръчва. Необходимо е особено внимание при започване на терапия при пациенти след миокарден инфаркт. Оценката на пациенти след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на функцията на бъбреците (вижте раздел 4.2). Употребата на валсартан при пациенти след миокарден инфаркт често води до известно понижаване на артериалното налягане, но ако се спазват инструкциите за дозировката, обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотензия.

#### **Сърдечна недостатъчност**

При пациенти със сърдечна недостатъчност, тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не е показала клинична полза (вижте раздел 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции и следователно не се препоръчва.

Необходимо е особено внимание при започване на лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на функцията на бъбреците (вижте раздел 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до известно понижаване на артериалното налягане, но ако се спазват инструкциите за дозировката, преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотензия обикновено не се налага (вижте раздел 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 възможността, употребата му да бъде свързана с влошаване на функцията на бъбреците.

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

#### **Едновременна употреба не се препоръчва**

##### *Литий*

Обратимо повишаване на концентрациите на литий в серума и токсичност са съобщени по време на едновременна употреба с АСЕ инхибитори. Тъй като няма опит при едновременна употреба на валсартан и литий тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията се налага се препоръчва внимателно проследяване на концентрациите на литий в серума.

*Калий съхраняващи диуретици, добавки и заместители на солта съдържащи калий или други субстанции, които могат да повишат стойностите на калия*

Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, които променя стойностите на калия в комбинация с валсартан препоръчва се проследяване на стойностите на калия в плазмата.

#### **Едновременна употреба изискваща внимание**

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина в дози >3g/дневно и неселективни НСПВС*

Може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект, когато ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с НСПВС. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на функция на бъбреците и повишаване на калия в серума. Поради това се препоръчва



проследяване на функция на бъбреците в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

#### *Други*

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан, не са установени клинично значими взаимодействия с валсартан или някои от следните лекарствени продукти: циметидин, варфарин, фуросемид, дигосин, ателолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs) не се препоръчва през първия триместър на бременността. Употребата на AIIIRAs е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вижте раздели 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след излагане 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 употребата на AIIIRAs, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай, че лечението с AIIIRAs се преценява като много важно, пациентките, които планират бременност трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с продукти, чиято безопасност при приложение по време на бременност е по-добре известна. При установяване на бременност лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се преустанови и при необходимост да се осигури алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на лечение с AIIIRAs през втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при човек (понижена функция на бъбреците, олигохидрамнион и забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалемия); вижте също раздел 5.3 "Предклинични данни за безопасност". В случай на експозиция на AIIIRAs след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на функцията на бъбреците и черепа. Новородени, чиито майки са приемали AIIIRAs, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотензия (вижте също раздели 4.3 и 4.4).

#### *Кърмене*

Поради липса на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене, приема му не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с продукти, чиято безопасност при приложение по време на кърмене е по-добре известна, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

#### **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 понякога могат да се проявят замаяност и умора.

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

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

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания, пост-маркетинговите данни и лабораторните резултати са представени по-долу, съгласно системно-органна класификация.

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, следва следната дефиниция: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000); много редки (<1/10000), включително отделни съобщения. Други важни групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в



низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. За всички нежелани лекарствени реакции от пост-маркетингови данни и лабораторни резултати не е възможно да се приложи никоя честота и поради това те са упоменати като с "неизвестна" честота.

### **Хипертензия**

#### **Нарушения на кръвоносната и лимфна системи**

Неизвестна честота: Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, Тромбоцитопения

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

Неизвестна честота: Свръхчувствителност, включително серумна болест

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

Неизвестна честота: Повишаване в стойностите на калия в серума

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

Нечести: Световъртеж

#### **Съдови нарушения**

Неизвестна честота: Васкулит

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

Нечести: Кашлица

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Неизвестна честота: Коремна болка

#### **Хепато-билиарни нарушения**

Неизвестна честота: Повишаване на показателите за функцията на черния дроб, включително повишаване на билирубина в серума.

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

Неизвестна честота: Ангиоедем, обрив, сърбеж

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

Неизвестна честота: Миалгия

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

Неизвестна честота: Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на креатинина в серума

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

Нечести: Умора

Профилът на безопасност, наблюдаван при контролирани клинични проучвания, при пациенти след миокарден инфаркт и/или със сърдечна недостатъчност се различава от общия профил на безопасност при пациенти с хипертензия. Това може да е свързано с придружаващото заболяване на пациента. Нежеланите лекарствени реакции, които се наблюдавани при пациенти след миокарден инфаркт и/или със сърдечна недостатъчност са представени по-долу:

#### **След миокарден инфаркт и/или със сърдечна недостатъчност**

#### **Нарушения на кръвоносната и лимфна системи**

Неизвестна честота: Тромбоцитопения

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

Неизвестна честота: Свръхчувствителност, включително серумна болест



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

Нечести: Хиперкалемия  
Неизвестна честота: Повишаване в стойностите на калия в серума

#### **Нарушения на нервната система**

Чести: Замаяност, зависещо от позата замайване  
Нечести: Синкоп, главоболие

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

Нечести: Световъртеж

#### **Сърдечни нарушения**

Нечести: Сърдечна недостатъчност

#### **Съдови нарушения**

Чести: Хипотезия, ортостатична хипотензия  
Неизвестна честота: Васкулит

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

Нечести: Кашлица

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Нечести: Гадене, диария

#### **Хепато-билиарни нарушения**

Неизвестна честота: Повишаване на показателите за функцията на черния дроб

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

Нечести: Ангиоедем  
Неизвестна честота: Обрив, сърбеж

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

Неизвестна честота: Миалгия

#### **Нарушения на бъбреците и ликочните пътища**

Чести: Бъбречна недостатъчност и увреждане  
Нечести: Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на креатинина в ерума  
Неизвестна честота: Повишаване на уреята в кръвта

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

Нечести: Умора, астения

### **4.9 Предозниране**

#### **Симптоми**

Предозирането с валсартан може да доведе до изразена хипотензия, която да предизвика загуба на съзнание, 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 хипотензия, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се осигури заместване с обемозаместващи и солеви разтвори. Малко вероятно е валсартан да се елиминира чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**



Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти, самостоятелни. АТС код: С09С А03.

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените стойности на Ang II в плазмата в резултат на AT<sub>1</sub> рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT<sub>2</sub> рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на AT<sub>1</sub> рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT<sub>1</sub> рецептора и има значително (около 20000 пъти) по-голям афинитет към AT<sub>1</sub> рецептора, отколкото към AT<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 Ang I в Ang II и разгражда брадикинина. Тъй като няма ефект върху АСЕ и не засилва действието на брадикинин и субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значимо ( $P < 0,05$ ) по-малка при пациентите лекувани с валсартан, отколкото при тези лекувани с АСЕ инхибитор (2,6 % спрямо 7,9 %, съответно). 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 сравнено с 68,5 % от лицата лекувани с АСЕ инхибитор ( $P < 0,05$ ).

### *Хипертензия*

Приложението на валсартан при пациенти с хипертензия 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 максимума в 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 на лице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на продължително лечение. Значимо допълнително понижаване на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното прекратяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертензия, или с други нежелани клинични реакции.

При пациенти с хипертензия и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) е оценявало намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден) сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 322 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58 mcg/min; амлодипин: 55,4 mcg/min), с нормално или високо артериално налягане и запазена функция на бъбреците (креатинин в серума  $< 120$  mmol/l). След 24 седмици UAE била намалена ( $p < 0,001$ ) с 42% (-24,2 mcg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 mcg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване в двете групи.

Проучването Valsartan Reduction of Proteinuria (VROP) е изследвало допълнително ефикасността на валсартан при намаляване на UAE при 391 пациенти с хипертензия (АН=150/88 mmHg) и с диабет тип 2 с албуминурия (средна стойност=102 mcg/min; 20-700 mcg/min) и запазена функция на бъбреците (креатинин в серума = 80 mmol/l). Пациентите са били рандомизирани с една от трите дози валсартан (160, 320 и 640 mg/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е била да се установи оптималната доза на валсартан за намаляване на UAE при пациенти с хипертензия и с диабет тип 2. След 30 седмици процента промяна в UAE е бил значително намален 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%). Беше направен извода, че валсартан в доза 160 - 320 mg води до клинично значимо намаляване на UAE при пациенти с хипертензия и с диабет тип 2.

### *Скорошен миокарден инфаркт*

VALsartan In Acute myocardial iNfracTion (VALIANT) беше рандомизирано, контролирано,



многонационално, двойно-сляпо проучване при 14703 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 < 40 % чрез радионуклидна вентрикулография или < 35 % чрез ехокардиография или вентрикуларна контрастна ангиография). Пациентите бяха рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл, или комбинация от двата в периода от 12 час до 10 ден след началото на симптомите за миокарден инфаркт. Средният период на лечение е две години. Първоначалната крайна точка е била времето до настъпване на смърт по различни 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 допълнителни ползи 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 сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, реанимирано спиране на сърцето и нефатален инсулт (вторична крайна точка).

Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничното протичане при пациенти лекувани след прекаран миокарден инфаркт. По отношение на функцията на бъбреците удвояване на стойностите на креатинина в серума е наблюдавано при 4,2 % от пациентите лекувани с валсартан, при 4,8 % от пациентите лекувани с валсартан + каптоприл и при 3,4 % от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове дисфункция на бъбреците настъпва 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 функцията на бъбреците трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите, прекарвали миокарден инфаркт. Няма разлика в общата смъртност или сърдечно-съдовата смъртност, или заболяемост когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл само валсартан или само каптоприл. Независимо от проучваното лечение, смъртността е по-ниска в групата пациенти лекувани с бета-блокери, което предполага, че известната полза от бета-блокерите в 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 class II (62 %), III (36 %) и IV (2 %), получаващи обичайна терапия, с левокамерна ФИ <40 % и лявокамерен 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 беше 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване смъртта), съставна смъртност и болестност от сърдечна недостатъчност (време до първия болестен инцидент), дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилаторни продукти за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е подобна (p=NS) в групите с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Болестността е значително намалена с 13,2 % в групата с валсартан сравнение с групата с плацебо (28,8 % спрямо 32,1 %). Първичната полза е 27.5 % (95 % CI: 17-37 %) намаляване на риска за времето до първата хоспитализация по повод прояви на сърдечна недостатъчност (13,9 % спрямо 18,5 %). Резултатите, които подкрепят плацебо (съставна смъртност и заболяемост бяха 21,9% за плацебо групата спрямо 25,4% за групата с валсартан) се наблюдават при пациентите получаващи тройната комбинация от ACE инхибитор, бета блокери и валсартан. В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор (n=366), ползите при заболяемостта бяха по-големи. В тази подгрупа общата смъртност беше значително намалена с валсартан, сравнение с плацебо, с 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо).





смъртност и риска за заболяваемост бяха значително намалени с 44 % (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо). При пациенти, които приемат АСЕ инхибитор без бета блокер, общата смъртност е подобна ( $p=NS$ ) в групите с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът за заболяваемост беше значително намалена с 18,3 % (95% CI: 8% до 28%) при валсартан сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3% плацебо).

В общата популация на Val-HeFT, пациентите лекувани с валсартан показват 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, сравнение с приемащите плацебо, което се демонстрира чрез скалата на Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life от изходната до крайната точка на проучването. При пациентите лекувани с валсартан значимо се повишава фракцията на изтласкване и се понижава LVDD от изходната до крайната точка по време на проучването сравнение с плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция:*

След перорално самостоятелно приложение на валсартан, максималните му концентрации в плазмата се достигат след 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност на валсартан е 23 %. Приема на храна намалява експозицията (измерена с AUC) с около 40 %, а максималната концентрация в плазмата ( $C_{max}$ ) с около 50%, въпреки че около 8 часа след пероралното приемане концентрациите на валсартан в плазмата са подобни в групите за прием на гладно и сред храна. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се приема с или без храна.

### *Разпределение:*

Обемът на разпределение при състояние на насищане, след интравенозно приложение е около 17 l, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97 %), основно с албумина в серума.

### *Биотрансформация:*

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

### *Екскреция:*

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ( $t_{1/2} \alpha < 1$  час и  $t_{1/2} \beta$  около 9 часа). Валсартан се елиминира чрез жлъчката и фекалиите (около 83% от приетата доза) и с урината (около 13% от приетата доза), основно непроменен. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час, а неговия 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 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  $C_{max}$  на валсартан са почти пропорционални на увеличаването 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 перорален прием е около 4,5 l/час. Възрастта не повлиява 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 сравнение с млади индивиди. Това обаче, няма клинична значимост.



### ***Нарушена функция на бъбреците:***

Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30 % от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между функцията на бъбреците и общото разпределение на валсартан. По тази причина не се налага корегирание на дозировката при пациенти с увреждане на бъбреците (креатининов клирънс > 10 ml/min). Липсват данни за пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min и провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вижте раздели 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и вероятно не може да бъде отстранен чрез диализа.

### ***Увреждане на черния дроб:***

Приблизително 70% от абсорбираната доза се отделя в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не се биотрансформира. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с увреждане на черния дроб в лека до умерена степен сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между концентрацията на валсартан в плазмата и степента на чернодробна дисфункция. Валсартан не е проучван при пациенти с увреждане на черния дроб в тежка степен (вижте раздели 4.2, 4.3 и 4.4).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, хронична токсичност, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

При плъхове, токсични за майката дози (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 (вижте раздел 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на база mg/m<sup>2</sup> (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

В предклинични проучвания за безопасност, високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg) при плъхове предизвикват намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на уреята в плазмата, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките животни). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на база mg/m<sup>2</sup> (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозети в подобни дози, промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишение на уреята и креатинина.

И при двата вида се наблюдава хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотензия особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Няма доказателства за мутагенност, кластогенност и карциногенност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Съдържание на капсулата: Микрокристална целулоза, кросповидон (тип А), натриев лаурилсулфат, повидон, колоиден силициев диоксид, безводен, магнезиев стеарат. Тяло и капачка на капсулата: Черен железен оксид E172, титанов диоксид E171, желатин, натриев лаурилсулфат.



Мастилото за надписа: Шеллак, абсолютен алкохол, изопропилов алкохол, бутилов алкохол, пропилен гликол, амоняк, черен железен оксид, калиев хидроксид, пречистена вода

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и състав на опаковката**

Блистер от ОРА/АI/PVC студено пресовано фолио в картонена опаковка, съдържаща 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Неизползвано количество от лекарството или остатъци от него трябва да се унищожават съгласно националните изисквания.

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

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Великобритания

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Януари 2010

