

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diovan 320 mg film-coated tablets  
Диован 320 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 320 mg валсартан (*valsartan*).  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сиво-виолетова, овална филмирана таблетка със скосени ръбове, леко изпълнала, с делителна черта от едната страна, шампована с "DC" и от двете страни на делителната черта и "NVR" от обратната страна на таблетката.

Делителната черта е само за улесняване на счупването на таблетката за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хипертония

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Хипертония

Препоръчаната доза Diovan 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 завишена до 160 mg и максимално до 320 mg.

Diovan може да бъде прилаган едновременно с други антихипертензивни лекарствени средства. Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти.

#### Допълнителна информация за специални групи пациенти

#### Хора в старческа възраст

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

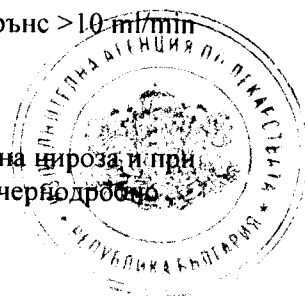
#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

Diovan 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.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>11-3554/27.11.2008</u>
Разрешение № <u>9721</u> / 31.05.2010
Одобрение № <u>20080272</u>



## Педиатрична популация

### Хипертония при деца

Деца и юноши на възраст от 6 до 18 години

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

Дози по-високи от описаните не са били проучвани и поради тази причина не се препоръчват.

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

### Деца под 6-годишна възраст

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

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

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

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

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

### Сърдечна недостатъчност и пресен миокарден инфаркт при деца

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

### Начин на приложение

Diovan може да се приема независимо от приема на храна.

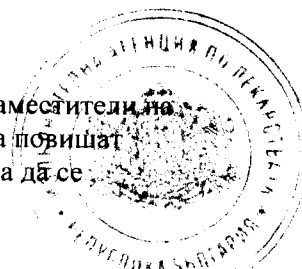
## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).

## **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.



### Нарушена бъбречна функция

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

### Чернодробно увреждане

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

### Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

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

### Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек безопасната употреба на Diovan не е установена. Краткосрочно приложение на Diovan при дванадесет пациенти с реновазална хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на уреята в кръвта (BUN). Независимо от това други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациентите, лекувани с валсартан.

### Бъбречна трансплантация

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

### Първичен хипералдостеронизъм

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

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

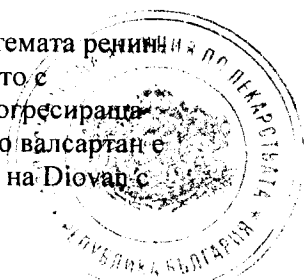
Както при всички други вазодилататори е необходимо особено повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ОХКМ).

### Бременност

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

### Други заболявания със стимулиране на системата ренин-ангиотензин

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия, и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II антагонист, не може да се изключи възможна връзка на употребата на Diovan с нарушаване на бъбречната функция.



### Педиатрична популация

#### 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 нарушение на бъбречната функция.

#### Нарушена чернодробна функция

Подобно на възрастните пациенти, Diovan 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 Diovan при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При такива пациенти дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

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

#### Не се препоръчва едновременна употреба

##### *Литий*

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

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

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

#### Особено внимание се изисква при едновременна употреба

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

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

##### *Други*

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

### Педиатрична популация

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

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

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

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

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

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

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора определена на база mg/m<sup>2</sup> (изчислението е за перорална доза от 320 mg/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 възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежелани реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и е в съгласие с фармакологичния профил на валсартан. Честотата на НЛР не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така не показва връзка с пола, възрастта или расата.

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



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

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

- Хипертония

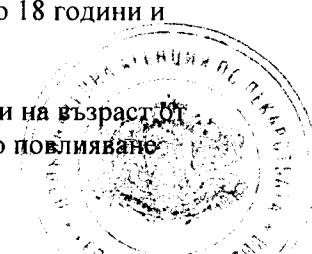
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
С неизвестна честота	Повишен серумен калий
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Световъртеж
<b>Съдови нарушения</b>	
С неизвестна честота	Васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести	Кашлица
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	Коремна болка
<b>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, обрив, сърбеж
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Миалгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести	Умора

Педиатрична популация

Хипертония

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

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



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

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

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

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

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота	Свръхчувствителност, включително серумна болест
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Нечести	Хиперкалиемия
С неизвестна честота	Повишен серумен калий
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Замайване, зависещо от позата замайване
Нечести	Синкоп, главоболие
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Световъртеж
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести	Сърдечна недостатъчност
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	Хипотония, ортостатична хипотония
С неизвестна честота	Васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести	Кашлица
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	Гадене, диария
<b>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	Обрив, сърбеж
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Миалгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Чести	Бъбречна недостатъчност и увреждане

Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, повишаване на серумния креатинин
С неизвестна честота	Повишение на уреята в кръвта
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести	Астения, умора

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми

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

##### Лечение

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

##### Хипертония

Приложението на Diovan 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 настъпва в рамките на 2 часа, а най-ниски стойности на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократно прилагане 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



дългосрочна терапия. Значимо допълнително понижаване на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното преустановяване на лечението с Diovan 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 (Намаляване на микроалбуминурия с валсартан (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже), с микроалбуминурия (валсартан: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; амлодипин: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). След 24 седмици, UAE е 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 понижаване на артериалното налягане в двете групи.

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

### Педиатрична популация

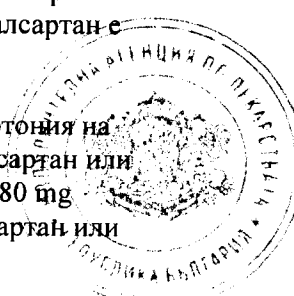
#### Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на четири рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 18 години и 165 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 6 години. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища и затлъстяване са най-честите подлежащи медицински състояния, които допринасят за развитието на хипертония при децата, включени в проучванията.

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

В едно клинично проучване, включващо 261 хипертензивни пациенти на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло <35 kg получават 10, 40 или 80 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза), а пациентите с тегло  $\geq 35$  kg получават 20, 80 или 160 mg валсартан дневно под формата на таблетки (ниска, средна и висока доза). В края на втората седмица валсартан води до дозозависимо понижаване както на систолното, така и на диастолното налягане. Трите дози валсартан (ниска, средна и висока) значимо понижават систолното налягане съответно с 8, 10 и 12 mm Hg спрямо изходните стойности. Пациентите са рандомизирани да продължат да приемат същите дози валсартан или да преминат на плацебо. При пациентите, които продължават да приемат средна и висока доза валсартан систолното налягане е средно с 4 и 7 mm Hg по-ниско отколкото при пациентите на лечение с плацебо. При пациентите, приемащи ниска доза валсартан систолното налягане е подобно на това при пациентите на лечение с плацебо. Дозозависимият антихипертензивен ефект на валсартан е налице при всички демографски субгрупи.

В едно друго клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 18 години определени пациенти са рандомизирани да приемат валсартан или еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с тегло  $\geq 18$  kg и <35 kg приемат 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл; тези с тегло  $\geq 35$  kg и <80 kg приемат 160 mg валсартан или



20 mg еналаприл; а тези с тегло  $\geq 80$  kg приемат 320 mg валсартан или 40 mg еналаприл. Понижението на систолното налягане е сравнимо между пациентите приемащи валсартан (15 mm Hg) и еналаприл (14 mm Hg) (p-стойност за не по-малка ефикасност  $< 0,0001$ ). Подобни резултати се наблюдават и за диастолното артериално налягане, понижение с 9,1 mm Hg и с 8,5 mm Hg съответно с валсартан и с еналаприл.

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция:

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2–4 часа при таблетките и 1–2 часа при пероралния разтвор. Средната абсолютна бионаличност е 23% и 39% съответно при таблетките и пероралния разтвор. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

### Разпределение:

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

### Биотрансформация:

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

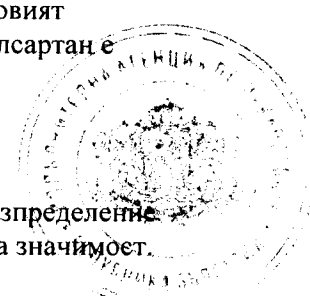
### Екскреция:

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

### 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 вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Поради тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $> 10 \text{ mL/min}$ ). 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 повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

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

### Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Diovan 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 канцерогенен потенциал.

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

При мармозетки след приложение на подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин. Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

### Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади пълхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирен фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако пълховете са били подложени на лечение през първите 13 дни от живота им. Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, като понякога може да бъде удължен до 44 седмици след концепцията. Пълховете, в проучването на валсартан при млади животни, приемат валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да се изключат. Функционалното развитие на бъбрека е процес, който при хората продължава и през първата година от живота. Следователно, при деца на възраст <1 година не може да се изключи клинична значимост, докато при тези по-големи от 1 година предклиничните данни не показват никакви притеснения относно безопасността.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Сърцевина на таблетката:  
Микрокристална целулоза,  
Кросповидон (тип А),  
Колоиден силициев диоксид,  
Магнезиев стеарат

Филмиращо покритие:  
хипромелоза,  
Титанов диоксид (E171),  
Макрогол 8000,  
Червен железен оксид (E172),  
Жълт железен оксид (E172),  
Черен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

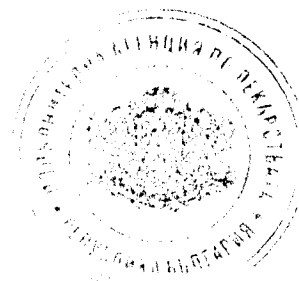
### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхраняват при температура под 30°C.  
Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC/Alu или PVC/PVDC/Alu блистери  
Размери на опаковките: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC/Alu или PVC/PVDC/Alu календарни блистери  
Размери на опаковките: 14, 28, 56, 98, 280 филмирани таблетки



PVC/PE/PVDC/Alu или PVC/PVDC/Alu перфорирани еднодозови блистери  
Размери на опаковките: 56x1, 98x1, 280x1 филмирани таблетки

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Германия

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

20080242

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

24.11.2008

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

април 2010

