

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| 20120248/99                                      |
| Разрешение № B6/MA/MP-53026-7                    |
| Одобрение № 19.01.2021                           |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВАПРЕС 80 mg филмирани таблетки  
VAPRESS 80 mg film-coated tablets  
ВАПРЕС 160 mg филмирани таблетки  
VAPRESS 160 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВАПРЕС 80 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан (*valsartan*).

ВАПРЕС 160 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ВАПРЕС 80 mg филмирани таблетки: Жълти, кръгли, изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта и диаметър на ядрото 10.4 mm. Делителната черта служи само за улесняване разделянето на таблетката с цел по-лесно поглъщане, а не разделя таблетката на две равни половини.

ВАПРЕС 160 mg филмирани таблетки: Жълти, изпъкнали филмирани таблетки с форма на капсула, с делителна черта от едната страна и надпис MC от другата и с размери на ядрото 17.5 x 8 mm. Делителната черта служи само за улесняване разделянето на таблетката с цел по-лесно поглъщане, а не разделя таблетката на две равни половини.

### 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 под 18 години.

##### Скорошен инфаркт на миокарда

Лечение на клинично стабилни възрастни със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна систолна дисфункция след скорошен (12 часа до 10 дни) инфаркт на миокарда (вж. точка 4.4 и точка 5.1).

##### Сърдечна недостатъчност

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Хипертония



Препоръчителната начална доза ВАПРЕС е 80 mg веднъж дневно. Антихипертензивният ефект се извява след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. При пациенти, при които кръвното налягане не е адекватно контролирано, дозата може да бъде увеличена до 160 mg и до максимум 320 mg.

Валсартан може да бъде приеман едновременно и с други антихипертензивни агенти (вижте точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавянето на диуретик като хидрохлоротиазид ще намали кръвното налягане дори повече при такива пациенти.

#### Скорошен инфаркт на миокарда

При клинично стабилни пациенти терапията може да бъде започната най-рано на 12-ия час след инфаркт на миокарда. След начална доза от 20 mg два пъти дневно, дозата валсартан трябва да бъде титрирана през следващите няколко седмици до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно. Дозата от 20 mg не може да бъде получена с ВАПРЕС, тъй като фабрично таблетките не могат да бъдат разделени на две равни половини.

Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Като цяло се препоръчва да се достигне ниво на дозата от 80 mg два пъти дневно в рамките на две седмици от започване на лечението, а прицелната максимална доза (160 mg два пъти дневно) да се достигне в рамките на три месеца, в зависимост от поносимостта на пациента. Ако се появят симптоматична хипотония или бъбречна дисфункция, трябва да се обмисли понижаване на дозата.

Валсартан може да се прилага при пациенти, които получават и друга терапия след инфаркт на миокарда, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ-инхибитори не се препоръчва (вж. точка 4.4 и точка 5.1).

Клиничната оценка на пациенти след инфаркт на миокарда трябва винаги да включва и оценка на бъбречната функция.

#### Сърдечна недостатъчност

Препоръчителната начална доза ВАПРЕС е 40 mg два пъти дневно. Титриране на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се извършва на интервали от поне две седмици до максималната доза, която се понася от пациента. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на диуретиците, които са приемани едновременно. Максималната дневна доза, използвана при клиничните проучвания е 320 mg, разделена в две дози. Дозата от 40 mg не може да бъде получена с ВАПРЕС, тъй като фабрично таблетките не могат да бъдат разделени на две равни половини.

Валсартан може да се приема едновременно и с други терапии за сърдечна недостатъчност. Въпреки това, тройната комбинация от АСЕ-инхибитор, валсартан и бета-блокер или калий-съхраняващ диуретик не се препоръчва (вж. точка 4.4 и точка 5.1).

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

#### Допълнителна информация за специалните популации

##### Пациенти в старческа възраст

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

##### Бъбречна недостатъчност

Не се изисква адапиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс  $>10$  ml/min (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

##### Чернодробна недостатъчност

Валсартан е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точка 4.3, точка 4.4. и точка 5.2). При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност без холестаза дозата валсартан не трябва да надвишава 80 mg.

##### Педиатрична популация

##### Хипертония при деца



#### Деца и юноши на възраст 6 – 18 години

Началната доза е 40 mg веднъж дневно при деца с тегло по-малко от 35 kg и 80 mg при тези с тегло 35 kg и повече. Дозата трябва да се адаптира в зависимост от резултатите на кръвното налягане. За максималните дози, изследвани по време на клиничните проучвания, моля вижте таблицата по-долу. Дозата от 40 mg не може да бъде получена с ВАПРЕС, тъй като фабрично таблетките не могат да бъдат разделени на две равни половини.

Дози, по-високи от тези, описани по-долу, не са изследвани и поради това не се препоръчват.

| Тегло             | Максимална доза, изследвана по време на клиничните проучвания |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| ≥18 kg до <35 kg  | 80 mg                                                         |
| ≥35 kg до <80 kg  | 160 mg                                                        |
| ≥80 kg до ≤160 kg | 320 mg                                                        |

#### Деца на възраст под 6 години

Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Въпреки това, безопасността и ефикасността на валсартан при деца на възраст между 1 и 6 години не са установени.

#### Употреба при деца и юноши на възраст 6 – 18 години с бъбречна недостатъчност

Употребата при деца с креатининов клирънс <30 ml/min и при деца на диализа не е изследвана и поради тази причина валсартан не се препоръчва при тези пациенти. Не се изисква адаптиране на дозата при деца с креатининов клирънс >30 ml/min. Бъбречната функция и серумният калий трябва да бъдат мониторирани отблизо (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

#### Употреба при деца и юноши на възраст 6 – 18 години с чернодробна недостатъчност

Както и при възрастни, валсартан е противопоказан при деца с тежка чернодробна недостатъчност, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 5.2). Клиничният опит с валсартан е ограничен при деца с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Дозата валсартан не трябва да превишава 80 mg при тези пациенти.

#### Сърдечна недостатъчност и скорошен инфаркт на миокарда при деца

Валсартан не се препоръчва за лечение на сърдечна недостатъчност или скорошен инфаркт на миокарда при деца и юноши под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

#### Начин на приложение

ВАПРЕС може да се приема независимо от храненето и трябва да се приема с вода.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.
- Тежка чернодробна недостатъчност, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точка 4.4 и точка 4.6).
- Едновременната употреба на ВАПРЕС с алискирен съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) (вижте точка 4.5 и точка 5.1).

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

##### Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, и други продукти, които могат да повишат нивата на калий (хепарини и др.) не се препоръчва. При необходимост трябва да се проследяват нивата на калий.

##### Бъбречно увреждане



Към момента няма достатъчно данни за безопасността при пациенти с креатининов клирънс <10 ml/min и пациенти на диализа; поради тази причина валсартан трябва да се приема с внимание при тези пациенти. Не се изисква адаптиране на дозата при възрастни с креатининов клирънс >10 ml/min (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Валсартан трябва да се използва с внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане без холестаза (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

#### Пациенти с натриев дефицит и/или хиповолемия

При пациенти с тежък натриев дефицит и/или хиповолемия, например тези, които приемат високи дози диуретици, в редки случаи може да се появи симптоматична хипотония след започване на терапия с валсартан. Натриевият дефицит и/или хиповолемията трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с валсартан, например чрез намаляване на дозата диуретик.

#### Стеноза на бъбречната артерия

Безопасността на валсартан при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствен бъбрек не е установена.

Краткосрочното приложение на валсартан при дванайсет пациента с реноваскуларна хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не е предизвикало значими промени в бъбречната хемодинамика, нивата на серумния креатинин или урея в кръвта. Въпреки това, други агенти, които повлияват ренин-ангиотензин системата могат да повишат нивата на урея в кръвта или серумен креатинин при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция, когато пациентите са на лечение с валсартан.

#### Бъбречна трансплантация

Понастоящем липсва опит относно безопасността на валсартан при пациенти, които са преживели скорошна бъбречна трансплантация.

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин система не е активирана.

#### Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при всички други вазодилататори се изисква особено внимание при пациенти, страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ХОКМП).

#### Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Освен ако продължаващото лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти не е от ключово значение, пациентите, които планират бременност, трябва да започнат алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и ако е необходимо да бъде започната алтернативна терапия (вж. точка 4.3 и точка 4.6).

#### Скорошен инфаркт на миокарда

Комбинацията от каптоприл и валсартан не е показала допълнителна клинична полза, вместо това рискът от нежелани лекарствени реакции е повишен в сравнение с лечение със съответните пераци (вж. точка 4.2 и точка 5.1). Поради тази причина комбинацията от валсартан и ACE-инхибитори не се препоръчва.



Необходимо е внимание, когато се започва терапия при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда. Оценката на пациенти след прекаран инфаркт на миокарда трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда често води до известно намаляване на кръвното налягане, но прекратяване на терапията поради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не се налага ако се спазват препоръките за дозиране (вж. точка 4.2).

#### Сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато ВАПРЕС се използва в комбинация с АСЕ инхибитор.

При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от АСЕ-инхибитор, бета блокер и валсартан не е показала клинична полза (вж. точка 5.1). Очевидно такава комбинация повишава риска от нежелани лекарствени реакции и поради тази причина не се препоръчва. Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и валсартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Необходимо е внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва и оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на ВАПРЕС при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до понижаване на кръвното налягане, но преустановяване на лечението обикновено не е необходимо ако се спазват препоръките за дозиране (вж. точка 4.2).

При пациенти, при които бъбречната функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (например, пациенти със застойна сърдечна недостатъчност), лечението с АСЕ инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия, а в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II антагонист блокер, не може да се изключи, че употребата на ВАПРЕС може да се асоциира с увреждане на бъбречната функция.

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

#### Анамнеза за ангиоедем

При някои пациенти, лекувани с валсартан е докладван ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ запушване на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика; някои от тези пациенти са страдали от ангиоедем при предходни лечения с други лекарствени продукти, включително АСЕ инхибитори. При пациенти, които развият ангиоедем, приемът на валсартан трябва да бъде преустановен незабавно и не трябва да бъде подновяван (вижте точка 4.8).

#### Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на RAAS чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

#### Педиатрична популация

#### Бъбречно увреждане



Употребата при деца с креатининов клирънс  $<30 \text{ ml/min}$  и при деца на диализа не е проучвана, поради което валсартан не се препоръчва при тези пациенти. Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс  $>30 \text{ ml/min}$  (вж. точка 4.2 и точка 5.2). Бъбречната функция и серумният калий трябва да се проследяват отблизо по време на лечението с валсартан. Тази препоръка се отнася особено за случаите, в които валсартан се дава при наличието на други състояния (треска, дехидратация), които могат да повлияят бъбречната функция.

#### Чернодробно увреждане

Както и при възрастни, валсартан е противопоказан при деца с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точка 4.3 и точка 5.2). Клиничният опит с валсартан е ограничен при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Дозата валсартан не трябва да надвишава  $80 \text{ mg}$  при тези пациенти.

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

*Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата с АРА, АКЕИ или алискирен:*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Едновременната употреба не се препоръчва

##### Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичността съобщени по време на едновременната употреба на АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери, включително валсартан. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима. Ако се прилага и деурети се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде допълнително повишен.

*Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий*

Ако се налага комбиниране на лекарствени продукти, които влияят върху нивата на калий, и валсартан се препоръчва да се проследяват плазмените нива на калий.

#### Изисква се внимание при едновременна употреба

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина  $>3 \text{ g/дневно}$  и не-селективни НСПВС*

При едновременна употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да се появи намаляване на антихипертензивния ефект. Освен това едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция и увеличаване на серумния калий. Поради тази причина се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и подходящо хидратиране на пациента.

#### Транспортери

*In vitro* данни подсказват, че валсартан е субстрат на транспортерите за чернодробно захващане на OATP1B1/OATP1B3 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничната значимост на тази находка не е известна. Едновременното приложение на инхибитори на транспортери за захващане (например рифампин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите (например ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Предприемете подходящи грижи при започване или преустановяване на съпътстващото лечение с такива лекарства.

#### Други



При проучванията за взаимодействие на валсартан не са открити никакви взаимодействия от клинично значение с валсартан или някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

#### Педиатрична популация

При хипертония при деца и юноши, при които подлежащите бъбречни нарушения са чести, се препоръчва внимание при едновременната употреба на валсартан и други вещества, които инхибират ренин-ангиотензин-алдостерон системата, което може да повиши нивата на серумен калий. Бъбречната функция и нивата на серумен калий трябва да бъдат проследявани отблизо.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни; въпреки това, не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риск с ангиотензин II рецепторни антагонисти, подобни рискове може да съществуват за този клас лекарства. Освен ако терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти не е необходима, пациентите, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде преустановено незабавно и, при необходимост, трябва да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър от бременността установено индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия); вж. също точка 5.3.

Ако експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти е през втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат наблюдавани отблизо за хипотония (вж. също точка 4.3 и точка 4.4).

#### Кърмене

Тъй като няма налична информация за употребата на валсартан по време на кърмене, валсартан не се препоръчва и за предпочитане са алтернативни лечения с по-добър профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или преждевременно родени деца.

#### Фертилитет

При дози до 200 mg/ kg дневно валсартан няма нежелани ефекти върху възпроизводителната способност при мъжки и женски плъхове. Тази доза надвишава максималната препоръчителна доза при хора 6 пъти на база mg/m<sup>2</sup> (изчисленията се отнасят за 320 mg дневно при пациент, тежащ 60 kg).

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

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране. При шофиране и работа с машини трябва да се отчете появата понякога на замаяност и отпадналост.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежелани реакции е сравнима с плацебо и е в съответствие с фармакологията на валсартан. Честотата на нежелани лекарствени реакции не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също не показва връзка и с пол, възраст или раса.



Нежеланите лекарствени реакции, които са известни от клиничните проучвания, пост-маркетинговия опит и лабораторните изследвания са описани по-долу според класификацията система-орган-клас.

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по честота, като най-честата е посочена първа, използвайки следната класификация: 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 ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са подредени в низходящ ред според тежестта.

За нежеланите реакции, установени в пост-маркетинговия опит и при лабораторни тестове не е възможно определянето на точна честота и поради тази причина те са категоризирани „с неизвестна честота”.

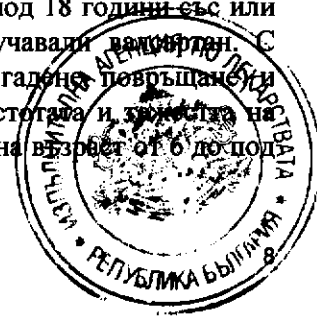
- **Хипертония**

|                                                                        |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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                                                   | Повишени нива на серумен калий, хипонатриемия                                                   |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  |                                                                                                 |
| Нечести                                                                | Вертиго                                                                                         |
| <b>Васкуларни 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 на чернодробната функция, включително повишение на серумния билирубин |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |                                                                                                 |
| С неизвестна честота                                                   | Ангиедем, обрив, сърбеж, булозен дерматит                                                       |
| <b>Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан</b> |                                                                                                 |
| С неизвестна честота                                                   | Миалгия                                                                                         |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                                                                                 |
| С неизвестна честота                                                   | Бъбречна недостатъчност и увреждане, повишение на серумния креатинин                            |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |                                                                                                 |
| Нечести                                                                | Умора                                                                                           |

Педиатрична популация

Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в две рандомизирани, двойнослепи клинични проучвания (всяко последвано от период на удължаване или проучване) и едно отворено проучване. Тези проучвания са включвали 711 педиатрични пациента на възраст от 6 до под 18 години със или без хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), от които 560 пациента са получавали валсартан. С изключение на изолирани стомашно-чревни нарушения (като коремна болка, гадене, повръщане) и замаяност, не са установени съществени различия по отношение на типа, честотата и тежестта на нежеланите реакции между профила за безопасност на педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години и тези, докладвани при възрастни пациенти.





Неврокогнитивната и оценката на развитие на педиатрични пациенти на възраст между 6 и 16 години не разкриват цялостно клинично значимо неблагоприятно въздействие след лечение в рамките на максимум една година с валсартан.

Извършен е обобщен анализ при 560 педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години), които получават или валсартан като монотерапия [n=483], или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n=77]. От тези 560 пациента, 85 (15,2%) са имали ХБЗ (изходно ниво GFR <90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Най-общо, 45 (8,5%) пациента са прекратили участие в проучването поради нежелани реакции. Общо 111 (19,8%) пациента са получили нежелани лекарствени реакции (НЛР), като най-често съобщаваните са били главоболие (5,4%), замаяност (2,3%) и хиперкалиемия (2,3%). При пациенти с ХБЗ най-често съобщаваните нежелани реакции са били хиперкалиемия (12,9%), главоболие 7,1%), повишени нива на креатинин в кръвта (5,9%) и хипотония (4,7%). При пациенти без ХБЗ най-често съобщаваните НЛР са били главоболие (5,1%) и замаяност (2,7%). НЛР са наблюдавани по-често при пациенти, които приемат валсартан в комбинация с други антихипертензивни лечения, отколкото при самостоятелно приложение на валсартан.

Антихипертензивният ефект на валсартан при деца на възраст от 1 до под 6 години е оценен в три рандомизирани, двойнослепи клинични проучвания (всяко последвано от период на удължаване). В първото проучване при 90 деца на възраст от 1 до под 6 години са наблюдавани два смъртни случая и изолирани случаи на изразено повишаване на чернодробните трансаминази. Случаите са наблюдавани в популация със значими съпътстващи заболявания. Причинно-следствена връзка с употребата на валсартан не е установена. В двете последващи проучвания, в които са рандомизирани 202 деца на възраст от 1 до под 6 години, не са наблюдавани значими повишения на чернодробните трансаминази, нито смъртни случаи при лечение с валсартан.

Проведен е сборен анализ на данните от 202 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 1 до под 6 години), като всички пациенти са приемали валсартан като монотерапия в двойнослепите периоди (с изключение на плацебо в периода на отнемане). От тях 186 пациенти продължават участието си или в продължение на проучването, или в отворения период. От 202 пациенти, 33 (16,3%) имат ХБЗ (изходно eGFR <90 mL/min). През двойнозаслепения период двама пациенти (1%) са прекратили участие поради нежелано събитие, а през открития период или през периода на продължение на проучването четирима пациенти (2,1%) са прекратили участие поради нежелано събитие. През двойнозаслепения период 13 (7,0%) от пациентите са изпитали поне една НЛР. Най-честите НЛР са повръщане n=3 (1,6%) и диария n=2 (1,1%). Една НЛР (диария) е наблюдавана в групата с ХБЗ. В отворения период 5,4% от пациентите (10/186) са изпитали поне една НЛР. Най-честата НЛР е намален апетит, което е съобщено от двама пациенти (1,1%). В двойнозаслепения период и в отворения период се съобщава за хиперкалиемия за един пациент във всеки период. Няма случаи на хипотония или виене на свят в двойно заслепения период.

Хиперкалиемия е наблюдавана по-често при деца и юноши на възраст от 1 до под 18 години с подлежащо хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Рискът от хиперкалиемия може да бъде по-висок при деца на възраст от 1 до 5 години в сравнение с деца на възраст от 6 до под 18 години.

Профилът на безопасност при контролираните клинични проучвания при възрастни пациенти с пост-миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност варира от общия профил на безопасност при пациенти с хипертония. Това може да е свързано с основното заболяване на пациентите. Нежеланите лекарствени реакции при пациенти с пост-миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност са изброени по-долу.

- Пост-миокарден инфаркт и/или сърдечна недостатъчност (проучвани само при възрастни пациенти)

Нарушения на кръвта и лимфната система



|                                                                        |                                                                |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| С неизвестна честота                                                   | Тромбоцитопения                                                |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                                   |                                                                |
| С неизвестна честота                                                   | Свърхчувствителност, включително серумна болест                |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                            |                                                                |
| Нечести                                                                | Хиперкалиемия                                                  |
| С неизвестна честота                                                   | Повишени нива на серумен калий, хипонатриемия                  |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                   |                                                                |
| Чести                                                                  | Замаяност, постурална замаяност                                |
| Нечести                                                                | Синкоп, главоболие                                             |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  |                                                                |
| Нечести                                                                | Вертиго                                                        |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                                              |                                                                |
| Нечести                                                                | Сърдечна недостатъчност                                        |
| <b>Васкуларни нарушения</b>                                            |                                                                |
| Чести                                                                  | Хипотония, ортостатична хипотония                              |
| С неизвестна честота                                                   | Васкулит                                                       |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                  |                                                                |
| Нечести                                                                | Кашлица                                                        |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |                                                                |
| Нечести                                                                | Гадене, диария                                                 |
| <b>Хепато-билиарни нарушения</b>                                       |                                                                |
| С неизвестна честота                                                   | Повишение на показателите на чернодробната функция             |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |                                                                |
| Нечести                                                                | Ангиедем                                                       |
| С неизвестна честота                                                   | Булозен дерматит, обрив, сърбеж                                |
| <b>Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан</b> |                                                                |
| С неизвестна честота                                                   | Миалгия                                                        |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                                                |
| Чести                                                                  | Бъбречна недостатъчност и увреждане                            |
| Нечести                                                                | Остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния креатинин |
| С неизвестна честота                                                   | Повишение на нитроген кръвната урея                            |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |                                                                |
| Нечести                                                                | Астения, умора                                                 |

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

#### **Изпълнителна агенция по лекарствата**

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми



Предозирането с валсартан може да има за резултат изразена хипотония, която може да доведе до потиснато съзнание, циркулаторен колапс и/или шок.

### Лечение

Терапевтичните мерки зависят от момента на приемане на продукта, типа и тежестта на симптомите; стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенно значение.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и трябва да се предприемат мерки за коригиране на кръвния обем.

Малко вероятно е валсартан да бъде премахнат чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Агенти, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни антагонисти, АТС код: C09CA03

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на Ангиотензин II след блокада на AT<sub>1</sub> рецептора с валсартан може да стимулира отблокирания AT<sub>2</sub> рецептор, който балансира ефекта на AT<sub>1</sub> рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност спрямо 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. Не е известно валсартан да се свързва или да блокира други хормонални рецептори или йонни канали, важни за сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (също познат като киназа II), който конвертира Ангиотензин I в Ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като няма никакъв ефект върху АКЕ и никаква потенциация на брадикинин или Р субстанция, ангиотензин II антагонистите е малко вероятно да бъдат свързани с кашлица. При клинично проучване, при което валсартан е сравнен с АСЕ-инхибитор, изявата на суха кашлица е била значимо ( $p < 0.05$ ) по-малка при пациентите, лекувани с валсартан, в сравнение с тези, лекувани с АСЕ-инхибитор (2.6% срещу 7.9% респективно). При клинично проучване при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ-инхибитор, 19.5% от субектите, лекувани с валсартан, и 19.0% от тези, лекувани с тиазиден диуретик са получили кашлица в сравнение с 68.5% при тези, лекувани с АСЕ-инхибитор ( $p < 0.05$ ).

### Хипертония

Приемът на валсартан от пациенти с хипертония има за резултат понижаване на артериалното налягане без да се засегне честотата на пулса.

При повечето пациенти след прием на единична доза перорално, началото на антихипертензивното действие е след 2 часа, а пикът на намаляване на артериалното налягане се достига след 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след прием. При многократно приложение антихипертензивният ефект е значителен след 2 седмици, а максималните ефекти се постигат в рамките на 4 седмици и се запазват при продължителна терапия. В комбинация с хидрохлоротиазид се наблюдава допълнително съществено понижение на артериалното налягане.

Внезапното преустановяване приема на валсартан не се свързва с възобновяване на хипертонията или други нежелани клинични събития.

При хипертонични пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия, валсартан е показал намаляване на уринната екскреция на албумин. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на албумин екскрецията чрез урината при употребата на валсартан (80-160 mg/od) срещу амлодипин (5-10 mg/od) при 332 пациента с диабет тип 2 (среден възраст: 58 години; 265 мъже), с микроалбуминурия (валсартан: 58 µg/min; амлодипин: 55.4 µg/min), с нормално или повишено артериално налягане и със съхранена бъбречна функция (креатинин <120 µmol/l). На 24-тата седмица екскрецията на албумин е намалена ( $p < 0.001$ ) с валсартан (среден 42.8 µg/min) в сравнение с амлодипин (среден 55.4 µg/min).



95% CI: -40.4 до -19.1) при валсартан и приблизително с 3% (-1.7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -5.6 до 14.9) при амлодипин, въпреки сходните нива на понижаване на артериалното налягане при двете групи.

Проучването DROP допълнително изследва ефикасността на валсартан за понижаване на албумин екскрецията при 391 хипертензивни пациента (BP=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средно=102  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) и съхранена бъбречна функция (среден серумен креатинин = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Пациентите са били рандомизирани на една от 3 дози валсартан (160, 320 и 640 mg/od) и са били лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е била да установи оптималната доза валсартан за редуциране на албумин екскрецията при пациенти с хипертония и диабет тип 2. На 30-тата седмица процентната промяна в албумин екскрецията е намалена с 36% от изходните данни с валсартан 160 mg (95%CI: 22 до 47%), и с 44% с валсартан 320 mg (95%CI: 31 до 54%). Заклучено е, че 160-320 mg валсартан водят до клинично значимо понижаване на албумин екскрецията при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

#### Скорошен инфаркт на миокарда

Проучването VALIANT (The VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) е рандомизирано, контролирано, мултинационално, двойносляпо проучване при 14 703 пациента с остър инфаркт на миокарда и признаци, симптоми и радиологични доказателства за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокармена систолна дисфункция (проявена като фракция на  $\leq 40\%$  от радионуклеидната вентрикулография или  $\leq 35\%$  от ехокардиографията или контрастната вентрикулна ангиография). Пациентите са рандомизирани в рамките на 12 часа до 10 дни след появата на симптомите на инфаркт на миокарда на валсартан, каптоприл или комбинация от двете. Средната продължителност на лечение е била 2 години. Първичната крайна точка е била времето на смъртността по всякакви причини.

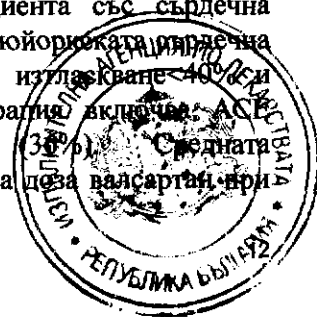
Валсартан е показал същата ефикасност като каптоприл при намаляването на смъртността по всякакви причини след инфаркт на миокарда. Общата смъртност е сходна при валсартан (19.9%), каптоприл (19.5%) и валсартан + каптоприл (19.3%) групите. Комбинирането на валсартан и каптоприл не е довело до допълнителни ползи в сравнение с употребата само на каптоприл. Не е наблюдавана разлика между валсартан и каптоприл при общата смъртност по отношение на възраст, пол, раса, изходни терапии или съпътстващи заболявания. Валсартан е също ефективен при удължаване на времето за и намаляването на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност, повторен инфаркт на миокарда, повторен сърдечен арест и нефатален инсулт (вторична съставна крайна точка).

Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничната картина на пациентите, лекувани след инфаркт на миокарда. По отношение на бъбречната функция е наблюдавано двойно увеличение на серумния креатинин при 4.2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4.8 % от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 3.4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Преустановяване на лечението поради различни видове бъбречна дисфункция се е наложило при 1.1% от пациентите, лекувани с валсартан, 1.3% при пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 0.8% от пациентите, лекувани с каптоприл. В оценката на пациентите с пост-миокарден инфаркт трябва да бъде включена и оценка на бъбречната функция.

Не е наблюдавана разлика при общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност или заболяемост, когато едновременно са приемани бета-блокери с комбинацията валсартан + каптоприл, само с валсартан или само с каптоприл. Независимо от лечението, смъртността е била по-ниска в групата пациенти, лекувани с бета-блокери, което предполага, че известната полза от бета-блокерите при тази популация се наблюдава и при това проучване.

#### Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, мултинационално клинично проучване на валсартан сравнен с плацебо върху заболяемостта и смъртността при 5010 пациента със сърдечна недостатъчност клас II (62%), III (36%) и IV (2%) според класификацията на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA), които са били лекувани за левокармерна фракция на изтласкване  $< 40\%$  и левокамерен вътрешен диастоличен диаметър  $> 2.9 \text{ cm}/\text{m}^2$ . Основната терапия включва: АСЕ инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (38%). Средната продължителност на проследяване е приблизително 2 години. Средната дневна доза валсартан при



Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до смърт) и композитна смъртност и заболяване от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие), дефинирани като смърт, внезапна смърт при реанимация, хоспитализация при сърдечна недостатъчност или прием на интравенозни инотропни или вазодилаторни агенти за 4 или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е сходна ( $p=NS$ ) при валсартан (19.7%) и плацебо (19.4%) групите. Основното предимство е 27.5% (95% CI: 17 до 37%) намаление на риска за времето до първата хоспитализация заради сърдечна недостатъчност (13.9% срещу 18.5%). Резултатите, които изглежда са в полза на плацебо (композитна смъртност и заболяемост 21.9% при плацебо срещу 25.4% при валсартан групата), са наблюдавани при пациенти, лекувани с тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокатор и валсартан.

При подгрупата пациенти, които не са приемали ACE инхибитор ( $n=366$ ) ползата по отношение на заболяемостта е най-голяма. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена при валсартан с 33% в сравнение с плацебо (95% CI: -6% до 58%) (17.3% валсартан срещу 27.1% плацебо), рискът от композитна смъртност или заболяемост е съществено намален с 44% (24.9% валсартан срещу 42.5% плацебо).

При пациентите, получаващи ACE инхибитор с бета-блокатор, общата смъртност е сходна ( $p=NS$ ) при валсартан (21.8%) и при плацебо (22.5%) групата. Рискът от композитна смъртност и заболяемост е съществено намален при валсартан с 18.3% (95% CI: 8% до 28%) в сравнение с плацебо (31.0% срещу 36.3%).

В общата популация на Val-HeFT, пациентите, лекувани с валсартан са показали значително подобрение при NYHA класа и при симптомите и признаците на сърдечна недостатъчност, включително диспнея, умора, едем и хрипове в сравнение с плацебо. Пациентите, лекувани с валсартан, са имали по-високо качество на живот, което е демонстрирано чрез промяна в резултата от началната до крайната точка на плацебо на Качеството на живот при сърдечна недостатъчност в Минесота. Фракцията на изтласкване при пациентите, лекувани с валсартан е съществено повишена, а левокамерният вътрешен диастоличен диаметър е съществено намален от началото до крайната точка в сравнение с плацебо.

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (PAAC)

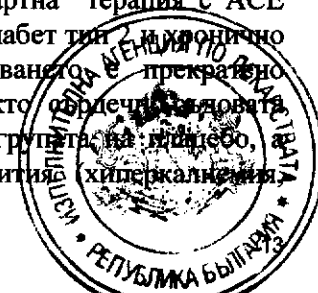
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокатор.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония, хеморагичен инсулт).



хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

### Педиатрична популация

#### Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен при четири рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при 561 педиатрични пациента на възраст между 6 и 18 години и 165 педиатрични пациенти на възраст между 1 и 6 години. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища, както и затлъстяване, са най-честите основни заболявания, които потенциално допринасят за хипертонията при деца, включени в тези проучвания.

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

При клинично проучване при 261 педиатрични пациенти с хипертония на възраст между 6 и 16 години, пациентите с тегло  $<35$  kg са получавали 10, 40 или 80 mg валсартан дневно (ниска, средна и висока доза), а пациентите с тегло  $\geq 35$  kg са получавали 20, 80 и 160 mg валсартан дневно (ниска, средна и висока доза). В края на втората седмица валсартан е намалил както систоличното, така и диастолното артериално налягане по дозо-зависим начин. Като цяло, трите дозови нива на валсартан (ниско, средно и високо) съществено намаляват систоличното артериално налягане от изходните стойности съответно с 8, 10, 12 mm Hg. Пациентите са били повторно рандомизирани или да продължат да приемат същата доза валсартан или са преминали на плацебо. При пациентите, които са продължили да приемат средни или високи дози валсартан, систоличното артериално налягане при минимална плазмена концентрация е било -4 и -7 mm Hg по-ниско от това при пациентите, приемащи плацебо. При пациентите, приемащи ниска доза валсартан, систоличното налягане при минимална плазмена концентрация е било сходно с това при пациентите на лечение с плацебо. Като цяло, дозо-зависимият антихипертензивен ефект на валсартан е наличен при всички демографски групи.

При второ клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст между 6 и 18 години, подходящите пациенти са били рандомизирани да приемат валсартан или еналаприл таблетки за 12 седмици. Деца с тегло между  $\geq 18$  kg и  $<35$  kg са получавали валсартан 80 mg или еналаприл 10 mg; тези между  $\geq 35$  kg и  $<80$  kg са получавали валсартан 160 mg или еналаприл 20 mg; тези  $\geq 80$  kg са получавали валсартан 320 mg или еналаприл 40 mg. Понижаването на систоличното налягане е било съпоставимо при пациентите, получавали валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mm Hg) (не по-малка р-стойност  $<0.0001$ ). Последователни резултати са били наблюдавани при диастолното налягане с понижение от съответно 9.1 mmHg и 8.5 mmHg при валсартан и еналаприл.

При трето, отворено клинично проучване, включващо 150 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 17 години, отговарящите на условията пациенти (систолично кръвно налягане  $\geq 95$  перцентил за възраст, пол и височина) са получавали валсартан за 18 месеца, за да се установи безопасността и толерантността. От 150-те пациента, които участват в това проучване, 41 пациента получават също съвместно антихипертензивно лечение. Пациентите са дозирани въз основа на тяхното тегло в категории за началната и поддържащите дози. Пациентите с тегло от  $\geq 18$  до  $<35$  kg, от  $\geq 35$  до  $<80$  kg и от  $\geq 80$  до  $<160$  kg са получавали 40 mg, 80 mg и 160 mg и след една седмица дозите са титрирани съответно до 80 mg, 160 mg и 320 mg. Половината от включените пациенти (50,0%,  $n=75$ ) са имали ХБЗ, като 29,3% от пациентите са били с ХБЗ Стадий 2 (GFR 60 – 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) или Стадий 3 (GFR 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Средните понижения на систоличното кръвно налягане са били 14,9 mmHg при всички пациенти (изходно ниво 133,5 mmHg), 18,4 mmHg при пациентите с ХБЗ (изходно ниво 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg при пациентите без ХБЗ (изходно ниво 135,1 mmHg). Процентът от пациентите, които са постигнали общ контрол на кръвното налягане (както систолично, така и диастолно кръвно налягане  $<95$  перцентила) е малко по-висок в групата с ХБЗ (79,5%) в сравнение с групата без ХБЗ (72,2%).

#### Клиничен опит при деца на възраст под 6 години



Проведени са три клинични проучвания при 291 пациенти на възраст от 1 до 5 години. В проучванията не са включени деца под 1 година.

В първото проучване с 90 пациенти не е демонстриран дозозависим клиничен отговор, но във второто проучване със 75 пациенти, по-високите дози на валсартан са свързани с по-голямо понижение на артериалното налягане.

Третото проучване е 6-седмично рандомизирано двойносляпо проучване за оценка на дозовия отговор на валсартан при 126 деца на възраст от 1 до 5 години с хипертония, със или без ХБЗ, рандомизирани на 0,25 mg/kg или 4 mg/kg телесно тегло. При достигане на крайната цел, намалението на средното систолно налягане (MSBP)/ средното диастолно налягане (MDBP) при валсартан 4,0 mg/kg в сравнение с валсартан 0,25 mg/kg е 8,5/6,8 mmHg и 4,1/0,3 mmHg, съответно; ( $p=0,0157/p<0,0001$ ). По подобен начин подгрупата на ХБЗ показва също намаление на MSBP/MDBP с валсартан 4,0 mg/kg в сравнение с валсартан 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg срещу 1,2/ +1,3 mmHg).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с валсартан във всеки подгрупи на педиатричната популация със сърдечна недостатъчност и сърдечна недостатъчност след скорошен инфаркт на миокарда. 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 в рамките на 2 – 4 часа при таблетките и 1 – 2 часа при разтвора. Средната абсолютна бионаличност е 23% и 39% съответно при таблетките и разтвора. Храната намалява експозицията (измерена по AUC) на валсартан с около 40%, а пиковите плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) с около 50%; въпреки това в рамките на 8 часа след прием плазмените концентрации на валсартан са сходни при прием на гладно и след хранене. Тази редукция на AUC, обаче, не е придружена от клинично значимо намаление на терапевтичния ефект, и поради тази причина валсартан може да бъде приеман с и без храна.

### **Разпределение**

Стабилният обем на разпределение на валсартан след интравензно приложение е около 17 литра, което индикира, че валсартан не се разпределя обширно в тъканите. Валсартан се свързва в голяма степен със серумните протеини (94 – 97%), основно със серумния албумин.

### **Биотрансформация**

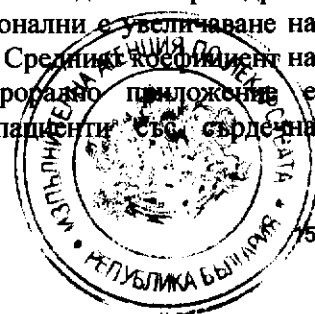
Биотрансформацията на валсартан не е в голяма степен като само около 20% от дозата се открива като метаболити. В плазмата в ниски концентрации се открива хидроксид метаболит (по-малко от 10% от валсартан AUC). Този метаболит е фармакологично неактивен.

### **Елиминиране**

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h и  $t_{1/2\beta}$  около 9 часа). Валсартан се елиминира основно чрез жлъчната секреция с изпражненията (около 83% от дозата) и чрез бъбреците с урината (около 13%), главно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е около 2 л/ час, а бъбречният клирънс е 0,62 л/ час (около 30% от общия клирънс). Плазменият полуживот на валсартан е 6 часа.

### **При пациенти със сърдечна недостатъчност (40 mg, 80 mg и 160 mg):**

Средната продължителност до достигане на пикови концентрации и елиминационен полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са сходни с тези, наблюдавани при здрави доброволци. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на валсартан са почти пропорционални с увеличаване на дозата в границите на клиничното дозиране (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният коефициент на натрупване е около 1.7. Видимият клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4.5 л/ час. Възрастта не повлиява клирънса при пациенти със сърдечна недостатъчност.



### Специални популации

#### Пациенти в старческа възраст

Малко по-висока системна експозиция към валсартан е наблюдавана при някои пациенти в старческа възраст в сравнение с млади субекти, но това откритие не е показало клинична значимост.

#### Бъбречно увреждане

Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция на валсартан. Поради тази причина не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $>10$  ml/min). Към настоящия момент няма наличен опит за безопасността при употреба при пациенти с креатининов клирънс  $<10$  ml/min и при пациенти на диализа; поради тази причина валсартан трябва да се прилага с внимание при тези пациенти (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се очаква да бъде премахнат чрез диализа.

#### Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, основно в непроменена форма. Валсартан не се подлага на съществена биотрансформация. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавано при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави субекти. Въпреки това, не е наблюдавана корелация между плазмените концентрации на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Валсартан не е проучван при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.2, точка 4.3 и точка 4.4).

#### Педиатрична популация

В проучване при 26 педиатрични пациенти с хипертония (на възраст между 1 и 16 години) при единична доза валсартан суспензия (средно 0.8 до 2 mg/kg, при максимална доза 80 mg), клирънсът (л/час/кг) на валсартан е сравним в целия възрастов диапазон от 1 до 16 години и е сходен с този при възрастни, получавали същата формула.

#### Бъбречно увреждане

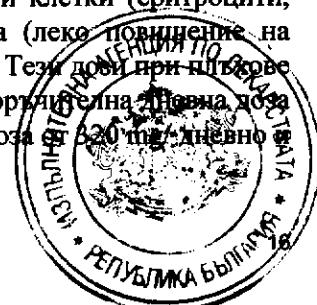
Употребата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $<30$  ml/min и педиатрични пациенти на диализа не е проучвана; поради това валсартан не се препоръчва при тези пациенти. Не се изисква адаптиране на дозата при педиатрични пациенти с креатининов клирънс  $>30$  ml/min. Бъбречната функция и серумният калий трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

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

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал.

При плъхове, токсични дози за майката (600 mg/kg/дневно) през последните дни от бременността и кърменето са довели до по-ниска преживяемост, по-малко наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) в поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/дневно) са приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup> (изчисленията са направени въз основа на перорална доза от 320 mg/дневно и тегло на пациента 60 kg).

При неклинични проучвания за безопасност, високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) са причинили при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и доказани промени в бъбречната хемодинамика (леко повишение на бъбречната урея и бъбречна тубулна хиперплазия, и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 and 600 mg/kg/дневно) са приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора на база mg/m<sup>2</sup> (изчисленията са направени въз основа на перорална доза от 320 mg/дневно и тегло на пациента 60 kg).





При мармозетките при сходни дози промените са били сходни, но по-тежки, особено при бъбреците, където измененията са се развили до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

В допълнение и при двата вида е наблюдавана хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Всички промени се считат за причинени от фармакологичното действие на валсартан, което причинява продължителна хипотония, особено при мармозетките. При терапевтичните дози при хора хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки не е релевантно.

#### Педиатрична популация

Ежедневно перорално приложение на валсартан при новородени/ млади плъхове (от 7 до 70 ден след раждането) в дози от едва 1 mg/kg/дневно (около 10-35% от максималната препоръчителна педиатрична доза от 4 mg/kg/дневно при системна експозиция) е предизвикало устойчиви, необратими бъбречни увреждания. Горепосочените ефекти представляват очаквания засилен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II тип 1 блокери; подобни ефекти са наблюдавани ако плъховете са третираны през първите 13 дни от живота. Този период е съпоставим с 36 гестационна седмица при хората, като евентуално може да се увеличи до 44 седмица след зачеването при хората. Плъховете при валсартан проучването в младежка възраст са приемали дози до ден 70 и не може да се изключи ефект върху бъбречното съзряване (4 – 6 седмица след раждането). Функционалното бъбречно съзряване е непрекъснат процес през първата година от живота при хората. Следователно не може да бъде изключено клинично значение при деца на възраст <1 година, като същевременно предклиничните данни не показват опасност за деца на възраст над 1 година.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза 101,  
Кросповидон тип А,  
Повидон К30,  
Силициев диоксид, колоиден безводен,  
Магнезиев стеарат.

#### Филмирано покритие:

Поливинилов алкохол,  
Титаниев диоксид (E171),  
Макрогол,  
Талк,  
Хинолиново жълто алуминиев лак (E104).

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

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

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC-Alu блистери  
PVC/PCTFE-Alu блистери

Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 280 филмирани таблетки



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

**6.6 Специални мерки при изхвърляне и работа**

Не се изискват специални мерки при изхвърляне и работа.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1 – 10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

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

ВАПРЕС 80 mg:

Per. № 20120248

ВАПРЕС 160 mg:

Per. № 20120249

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

Дата на първо разрешаване: 14 май 2012 г.

Дата на последно подновяване: 27 март 2017 г.

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

2020-10-01

