

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сартег 40 mg филмирани таблетки  
Sarteg 40 mg film coated tablets

Сартег 80 mg филмирани таблетки  
Sarteg 80 mg film coated tablets

Сартег 160 mg филмирани таблетки  
Sarteg 160mg film coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080154/55/56
Разрешение №	68594-6, 22-04-2025
BG/MA/MP	
Обработка №	

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сартег 40 mg филмирани таблетки  
Една филмирана таблетка съдържа 40 mg валсартан (valsartan)

Сартег 80 mg филмирани таблетки  
Една филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан (valsartan)

Сартег 160 mg филмирани таблетки  
Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (valsartan)

#### Помощни вещества с известен ефект

Сартег 40 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка Сартег 40 mg съдържа 21,11 mg лактоза монохидрат и 0,126 mg лецитин (съдържа соево масло).

Сартег 80 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка Сартег 80 mg съдържа 42,22 mg лактоза монохидрат и 0,252 mg лецитин (съдържа соево масло).

Сартег 160 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка Сартег 160 mg съдържа 84,44 mg лактоза монохидрат и 0,504 mg лецитин (съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сартег 40 mg филмирани таблетки: жълти, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, 9 x 4.5 mm, с делителна черта от едната страна и надпис "V" на другата страна.

Сартег 80 mg филмирани таблетки: розови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с диаметър 8 mm, с делителна черта от двете страни и надпис "V" на едната страна.

Сартег 160 mg филмирани таблетки: жълти, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, 15 x 6.5 mm, с делителна черта от едната страна и надпис "V" на другата страна.

Таблетката може да бъде разделяна на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ



#### 4.1 Терапевтични показания

Сартег 40 mg филмирани таблетки:

##### Хипертония

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

##### Пресен миокарден инфаркт

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

##### Сърдечна недостатъчност

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

Сартег 80 mg и Сартег 160 mg филмирани таблетки:

##### Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни лица, както и хипертония при деца и юноши от 6 до под 18 години.

##### Пресен миокарден инфаркт

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

##### Сърдечна недостатъчност

Лечение на възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, когато инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) не се понасят, или при пациенти с непоносимост към бета блокери като допълваща терапия към АСЕ инхибиторите, 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

##### Пресен миокарден инфаркт

При клинично стабилни пациенти лечението може да бъде започнато в рамките на 12 часа след миокардния инфаркт. След начална доза от 20 mg два пъти дневно дозата на валсартан трябва да се повиши до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делими таблетки. Прицелната максимална доза е 160 mg два пъти дневно. Обикновено се препоръчва пациентите да достигнат доза от 80 mg два пъти дневно за две седмици след започване на лечението, а прицелната максимална доза от 160 mg два пъти дневно да се достигне за три месеца в зависимост от поносимостта на пациента. При поява на симптоматична хипотония или нарушение на бъбречната функция следва да се обсъди намаляване на дозата. Валсартан може да се прилага при пациенти, лекувани с други средства за лечение на слединфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, статини и диуретици. Комбинацията с АСЕ инхибитори не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

##### Сърдечна недостатъчност



Препоръчителната начална доза Сартег е 40 mg два пъти дневно. Покачването на дозата до 80 mg и 160 mg два пъти дневно трябва да се осъществява през интервали от най-малко две седмици, до най-високата доза в зависимост от поносимостта на пациента. Следва да се обсъди намаляване на дозата на включения в лечението диуретик. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е 320 mg в неколнократен прием.

Валсартан може да бъде прилаган с други схеми за лечение на сърдечна недостатъчност. Независимо от това не се препоръчва тройната комбинация от АСЕ инхибитор, валсартан и бета-блокатор или калий-съхраняващ диуретик (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

#### Хипертония

При възрастни пациенти препоръчителната доза Сартег е 80 mg един път дневно.

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен 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.

Сартег може да бъде прилаган едновременно с други антихипертензивни лекарствени средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, допълнително понижава артериалното налягане при тези пациенти.

#### Специални групи пациенти

##### Старческа възраст

Не е необходимо намаляване на дозата при възрастни хора.

##### Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при възрастни пациенти с креатининов клиърънс >10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### Захарен диабет

Едновременното приложение на валсартан с алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

##### Чернодробно увреждане

Сартег е противопоказан при пациенти с тежки чернодробни заболявания, жлъчна 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 надвишава 80 mg.

#### Педиатрична популация

##### Хипертония при деца

*Деца и юноши на възраст от 6 до под 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 над 35 kg. Дозата трябва да се коригира в зависимост от повлияването на артериалното налягане и поносимостта. 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 таблетки, проучена в клинични 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*



За деца на възраст под 6 години и за тези, които изпитват затруднение при преглъщане на таблетката, се препоръчва друга подходяща фармацевтична форма на валсартан. Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Безопасността и ефикасността на валсартан при деца на възраст под 1 година не са установени.

*Употреба при педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 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 под 18 години с чернодробно увреждане*  
Подобно на възрастните пациенти, валсартан е противопоказан при педиатрични пациенти с тежко чернодробно увреждане, жлъчна цироза и холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Има ограничен клиничен опит с употребата на валсартан 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

Валсартан 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

За перорално приложение.

Сартег може да се употребява независимо от приема на храна и трябва да се приема с вода.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, соево масло, фъстъчено масло или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.
- Тежки чернодробни увреждания, жлъчна цироза и холестаза.
- Второто и третото тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременно приложение на Сартег с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

#### Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, съхраняващи калия диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий (хепарин и др.) не се препоръчва. При необходимост трябва да се прави мониториране на стойностите на калия.

#### Бъбречно увреждане

Няма опит в безопасната употреба на лекарството при пациенти с креатининов клирънс <10 ml/min и пациенти на хемодиализа, следователно валсартан трябва да се прилага с повишено внимание при тях (виж точки 4.2 и 5.2). Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти с креатининов клирънс >10 ml/min (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на ARB, включително валсартан или ACEI с алискирен при пациенти с бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане без холестаза валсартан трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

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



При пациенти с тежко понижение на натрия и/или намален съдов обем, като пациенти приемащи високи дози диуретици, в редки случаи може да се наблюдава симптоматична хипотензия след започване на лечението с валсартан. Натрият и/или намаленият съдов обем трябва да бъде коригиран преди започване на лечение със Сартег, например чрез намаление на дозата на диуретика.

#### Стеноза на бъбречната артерия

Безопасната употреба на валсартан не е доказана при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

Краткотрайната употреба на валсартан при дванадесет пациенти с реновазална хипертензия след едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значителни промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин, или нивото на уреята. Независимо от това се препоръчва проследяване при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия, тъй като при тях другите лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, могат да увеличат стойностите на уреята и серумния креатинин.

#### Бъбречна трансплантация

Все още липсват данни по отношение на безопасността при употреба на валсартан при пациенти след наскоро проведена бъбречна трансплантация.

#### Първичен хипералдостеронизъм

Валсартан не трябва да се прилага при пациенти с първичен хипералдостеронизъм, тъй като при тях ренин-ангиотензин-алдостероновата система не е активна.

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

Както при всички други вазодилататори, е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с аортна и митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ОХКМ).

#### Бременност

Не трябва да се започва лечение с инхибитори на ангиотензин II рецепторите по време на бременността. В случаите когато продължаването на лечението с инхибитори на ангиотензин II рецепторите се счита за крайно необходимо, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заместено с алтернативно антихипертензивно лечение с продукти, които имат утвърден профил на безопасност за употреба по време на бременността. Когато бременността е диагностицирана, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да се прекрати незабавно, и ако се налага, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Пресен миокарден инфаркт

Комбинацията на каптоприл и валсартан не показва допълнителна клинична полза; напротив, рискът от нежелани реакции се повишава в сравнение със съответните терапии (вж. точки 4.2 и 5.1). Поради това не се препоръчва комбинацията на валсартан и АСЕ инхибитор.

Необходимо е да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти след миокарден инфаркт. Оценката на пациентите след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. т. 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти след миокарден инфаркт често води до понижаване на артериалното налягане, но обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония, ако се спазват указанията за дозиране (вж. т. 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 Сартег се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от АСЕ инхибитор, бета-блокатор и валсартан не показва клинична полза (вж. т. 5.1). Тази комбинация явно повишава риска от нежелани реакции и следователно 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 да се обърне особено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. т. 4.2).

Употребата на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до известно понижаване на артериалното налягане, но обикновено не се налага преустановяване на лечението поради продължаваща симптоматична хипотония, ако се спазват инструкциите за дозиране (вж. т. 4.2).

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с ACE инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II рецепторен блокер, не може да се изключи възможна връзка на употребата на Сартег с нарушаване на бъбречната функция. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Анамнеза за ангионевротичен оток

Има съобщения за ангионевротичен оток, в т.ч. подуване на ларинкса и глотиса, което причинява блокиране на въздухоносните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или на езика при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти преди това са получавали ангионевротичен оток при прием на други лекарства (напр. ACE инхибитори).

Приемът на Сартег трябва незабавно да бъде преустановен при пациенти, които получат ангионевротичен оток и приложението му не трябва да бъде подновявано (вж. т. 4.8).

#### Интестинален ангиоедем

Съобщава се за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с ангиотензин II-рецепторни блокери, [включително валсартан] (вж. точка 4.8). Тези пациенти са имали коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите са отшумели след спиране на ангиотензин II-рецепторните блокери. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

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

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

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

#### Педиатрична популация

##### Бъбречно увреждане

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  $>30 \text{ mL/min}$  (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 (висока температура, дехидратация), които могат да предизвикат нарушение на бъбречната функция.

Едновременното приложение на ARB, включително валсартан или ACEI с алискирен е противопоказано при пациенти с бъбречно увреждане (гломерулна филтрация,  $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точки 4.3 и 4.5).



#### Чернодробно увреждане

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

#### Сартег съдържа лактоза монохидрат

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

#### Сартег съдържа лецитин (съдържа соево масло)

При пациенти със свръхчувствителност към фъстъци или соя, този продукт е противопоказан.

#### Сартег съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

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

#### *Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин (RAS) с ARB, ACEI или алискирен:*

Едновременното приложение на ангиотензин рецепторни антагонисти (ARB), включително валсартан или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) с алискирен при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е противопоказано (вж. т. 4.3).

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като 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).

#### *Едновременното приложение не се препоръчва*

#### *Литий*

Обратимо увеличение на литиевите серумни нива и токсични ефекти са били докладвани по време на едновременната употреба с ACE инхибитори. Поради липса на опит по отношение на едновременната употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако обаче тя е необходима, препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива на лития.

#### *Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства, които могат да увеличат нивото на калий*

Ако трябва да се приложи лекарствен продукт, който повлиява серумните нива на калий, в комбинация с валсартан, препоръчва се проследяване стойностите на калий в кръвта.

#### *Внимание при едновременно приложение*

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

Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства, може да се появи намаляване на антихипертензивния ефект. В допълнение, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти с нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция и увеличение на серумния калий. Затова се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението и адекватна хидратация на пациента.



### Транспортери

Данните от *in vitro* проучвания показват, че валсартан е субстрат на чернодробния инфлукс транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на инфлукс транспортера (рифампицин, циклоспорин) или на ефлукс транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Започването или завършването на едновременно лечение с такива лекарства трябва да става с необходимото внимание.

### Други

В проучванията на лекарствените взаимодействия с валсартан не са установени взаимодействия с клинично значение със следните продукти: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

### Педиатрична популация

При хипертония при деца и юноши, когато обичайната причина за това са бъбречни аномалии, се препоръчва повишено внимание при употребата на валсартан и други субстанции, които потискат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което може да повиши калий в плазмата. Внимателно трябва да се наблюдават бъбречната функция и плазмения калий.

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

### Бременност

Употребата на Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRA) не се препоръчва през първото тримесечие от бременността (вж. т. 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на второто и третото тримесечие от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства за риска от тератогенност след приложение на ACE инхибитори по време на първото тримесечие от бременността не са окончателни, не може обаче да бъде изключено наличие на леко повишен риск. Докато няма контролирани епидемиологични данни по отношение на риска, свързан с инхибиторите на ангиотензин II рецепторите, може да се приеме съществуването на риск при прилагането на този клас лекарства. Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се счита за изключително важна, пациентите планиращи бременност, трябва да сменят антихипертензивното си лечение с алтернативно такова, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременността. Когато бременността е диагностицирана, лечението с ангиотензин II антагонисти трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне алтернативно лечение в случаите, когато това се налага.

Известно е, че лечението с ангиотензин II антагонисти по време на второто и третото тримесечие от бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия); вижте също т. 5.3. „Предклинични данни за безопасност“.

Ако лечението с ангиотензин II антагонисти е по време на второто и третото тримесечие от бременността, се препоръчва ултразвукова диагностика на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали ангиотензин II антагонисти, трябва да бъдат стриктно проследяване за проява на хипотензия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

### Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на валсартан по време на кърмене, Сартег не се препоръчва, а трябва да се приложи алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

### Фертилитет

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски пилоти 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 пациент с тегло 60 kg).





#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране. При шофиране и използване на машини, трябва да се има предвид, че могат да се появят замайване или умора.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и в съответствие с фармакологията на валсартан. Честотата на нежелани реакции не е дозозависима или зависима от продължителността на лечението, и не е наблюдавана връзка с пола, възрастта или расата.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клиничните и пост-маркетинговите проучвания и лабораторни изследвания са представени по-долу според системно-органични класове.

##### Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по честота, започвайки от най-честите, като според честотата си те са определени по следния начин:

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 оценена от наличните данни).

Във всяка честотна група реакциите са изброени в низходящ ред според тежестта.

За всички нежелани лекарствени реакции, съобщени в пост-маркетинговите проучвания и лабораторни изследвания, не е възможно да се определи честотата на НЛР и затова те са представени като НЛР с „неизвестна честота“.

- **Хипертония**

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

С неизвестна честота

Намаление на хемоглобина, Намаление на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения

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

С неизвестна честота

Свръхчувствителност, включително серумна болест

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

С неизвестна честота

Увеличение на серумния калий, хипонатриемия

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

Нечести

Световъртеж

##### **Съдови нарушения**

С неизвестна честота

Васкулит

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

Нечести

Кашлица

Много редки

Интеститален ангиоедем

##### **Стомашно-чревни нарушения**

Нечести

Коремна болка

##### **Хепатобилиарни нарушения**

С неизвестна честота

Увеличение на нивата на показателите на чернодробната функция, включително увеличение на серумния билирубин

##### **Нарушения на кожа и подкожната тъкан**

С неизвестна честота

Ангиоедем, обрив, сърбеж

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



С неизвестна честота	Миалгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност и увреждане, увеличение на серумния креатинин
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
С неизвестна честота	Уморяемост

### Педиатрична популация

#### Хипертония

Антихипертензивният ефект на валсартан е оценен в хода на две рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всяко последвано от период на продължение) и едно отворено проучване. Тези проучвания включват 711 педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 18 години със или без хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), от които 560 пациенти са получавали валсартан. С изключение на изолирани случаи на стомашно-чревни нарушения (например 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 под 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 някакво клинично значимо неблагоприятно повлияване при лечение с валсартан в продължение на една година.

Направен е общ анализ на данните от 560 хипертензивни пациенти в педиатрична възраст (между 6 и 17 години), приемали монотерапия с валсартан [n=483] или комбинирана антихипертензивна терапия, включваща валсартан [n=77]. От 560-те пациенти, 85 (15,2) са имали ХБЗ (изходна стойност на GFR <90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Общо 45 (8,0%) пациенти са прекратили участието си в проучване поради настъпили нежелани събития. Общо 111 (2,3%) пациенти са имали нежелана лекарствена реакция (НЛР), от които най-честите са били главоболие (5,4%), замаяност (2,3%) и хиперкалиемия (2,3%). При пациентите с ХБЗ най-честите НЛР са били хиперкалиемия (12,9%), главоболие (7,1%), повишен креатинин в кръвта (5,9%) и хипотония (4,7%). При пациентите без ХБЗ най-честите НЛР са били главоболие (5,1%) и замаяност (2,7%). НЛР са наблюдавани по-често при пациентите, приемали валсартан в комбинация с друго антихипертензивно средство, отколкото при монотерапия с валсартан.

Антихипертензивният ефект на валсартан при деца на възраст от 1 до под 6 години е оценен в три рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания (всяко следвано от удължен период). В първото проучване при 90 деца на възраст от 1 до под 6 години са наблюдавани два смъртни случая и единични случаи на подчертано повишаване на чернодробните трансминази. Тези случаи са възникнали при популация, която е имала значителни съпътстващи заболявания. Причинна връзка с валсартан не е установена. В двете последващи проучвания, при които са рандомизирани 202 деца на възраст от 1 до под 6 години, при лечение с валсартан не са настъпили значителни повишения на чернодробните трансминази или смърт.

В общ анализ на двете последващи проучвания при 202 деца с хипертония (на възраст от 1 до под 6 години) всички пациенти са получавали монотерапия с валсартан в двойно-слепите периоди (с изключение на периода на излизане от плацебо). От тях 186 пациенти са участвали или в продължение на проучването, или в отворено такова. От 202 пациенти, 33 (16,3%) са имали ХБЗ (изходен иГФ <90 ml / min). В двойно-слепия период двама пациенти (1%) са отпаднали поради нежелано събитие, а четирима пациенти (2,1%) са отпаднали поради нежелано събитие в отворения период и в продължението на проучването. По време на двойно-слепия период 13 (7,0%) пациенти са имали поне една НЛР. Най-честите НЛР са били повръщане n=3 (1,6%) и диария n=2 (1,1%). Имало е един пациент с НЛР (диария) в групата с ХБЗ. В отворения период 5,4% пациенти (10/186) са имали поне една НЛР. Най-честата НЛР е била намален апетит, която е е съобщена от двама пациенти (1,1%). Както в двойно-слепия период, така и в отворения период, се съобщава за хиперкалиемия при един пациент във всеки период. Не са наблюдавани случаи на хипотония или замаяност нито в двойно-слепия, нито в отворения период.



Хиперкалиемия се наблюдава 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, наблюдаван в контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност се различава от профила на безопасност при хипертензивни пациенти. Това е може би е свързано с основното заболяване на пациента. Нежеланите реакции, проявили се при възрастни пациенти след инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност са посочени по-долу:

- След инфаркт на миокарда и/или сърдечна недостатъчност (проучвания само при възрастни пациенти)

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

С неизвестна честота

Тромбоцитопения

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

С неизвестна честота

Свръхчувствителност, включително серумна болест

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

Нечести

Хиперкалиемия

С неизвестна честота

Увеличение на серумния калий, хипонатриемия

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

Чести

Замаяност, постурална замаяност

Нечести

Синкоп, главоболие

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

Нечести

Световъртеж

#### **Сърдечни нарушения**

Нечести

Сърдечна недостатъчност

#### **Съдови нарушения**

Чести

Хипотония, ортостатична хипотония

С неизвестна честота

Васкулит

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

Нечести

Кашлица

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Нечести

Гадене, диария

#### **Хепатобилиарни нарушения**

С неизвестна честота

Увеличение на нивата на показателите на чернодробната функция

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

Нечести

Ангиоедем

С неизвестна честота

Обрив, сърбеж

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

С неизвестна честота

Миалгия

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

Чести

Бъбречна недостатъчност и увреждане

Нечести

Остра бъбречна недостатъчност, увеличение на серумния креатинин

С неизвестна честота

Увеличение на кръвен уреен азот

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

Нечести

Астения, уморяемост

#### **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 от лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Предозирането със Сартег може да доведе до значителна хипотония, която може предизвика замъглено съзнание, циркулаторен колапс и/или шок.

### Лечение

Лечението е в зависимост от времето на поглъщане на продукта и тежестта на симптомите, като стабилизирането на циркулаторното състояние е от първостепенно значение.

Ако се появи хипотензия, пациентът трябва да се сложи да легне по гръб и да бъде коригирана обемната загуба.

Не е вероятно валсартан да бъде отстранен от организма чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно, АТС код: C09CA03

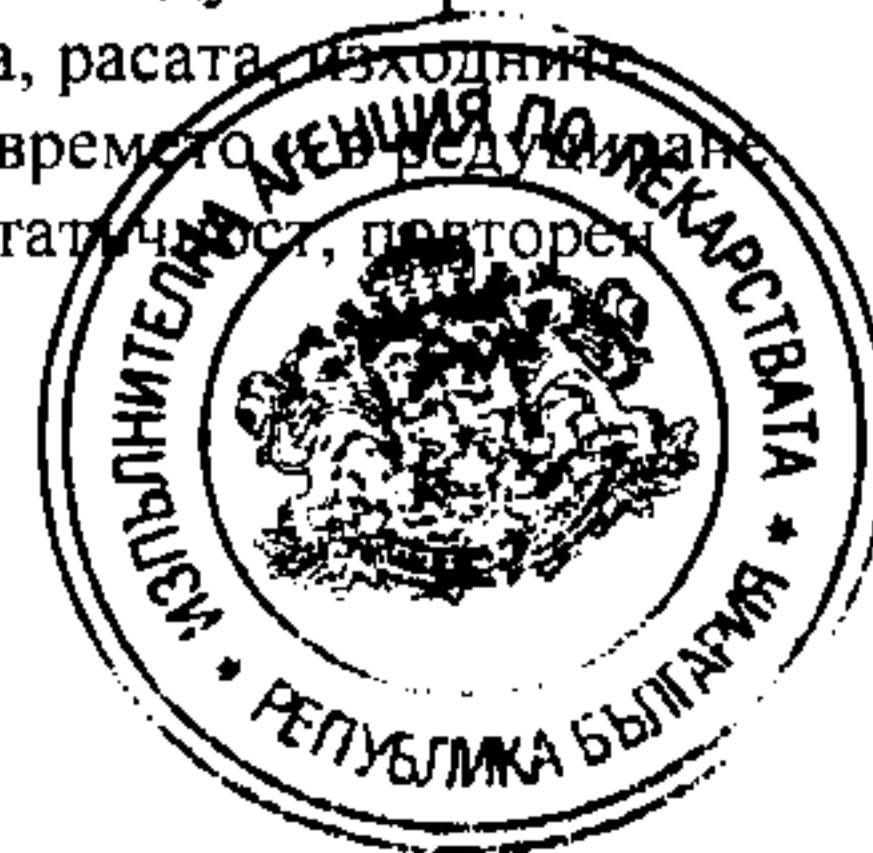
Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен антагонист на ангиотензин II рецепторите. Той действа избирателно върху  $AT_1$  рецепторите, отговорни за известната активност на ангиотензин II. Повишаването на плазмените нива на ангиотензин II вследствие блокадата на  $AT_1$  рецепторите от валсартан, може да стимулира неблокираните  $AT_2$  рецептори, което изглежда компенсират  $AT_1$  рецепторните ефекти.

Валсартан не показва никаква частична активност на агонист по отношение на  $AT_1$  рецептори и има голям (около 20 000 пъти по-голям) афинитет към  $AT_1$  рецептори, в сравнение с този към  $AT_2$  рецептори. Не е известно валсартан да се свързва или блокира други хормонни рецептори или йонни каналчета, имащи важно участие в регулацията на сърдечно-съдовата функция.

Валсартан не потиска АСЕ (също известен като кининаза II), който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като не упражняват ефект върху АСЕ и не потенцират брадикинин или субстанция Р, ангиотензин II антагонистите не е вероятно да бъдат свързани с кашлица. В клиничните проучвания, в които валсартан е сравняван с АСЕ-инхибитор, при пациентите лекувани с валсартан честотата на случаите със суха кашлица е била значително по-малка ( $p < 0,05$ ), в сравнение с пациентите лекувани с АСЕ-инхибитор (2,6% срещу 7,9%, съответно). В клинично проучване на пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ-инхибитор, 19,5% от участниците в изпитването, лекувани с валсартан и 19% от тези приемали тиазидов диуретик са имали кашлица в сравнение с 68,5 % от пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитор ( $p < 0,05$ ).

### Пресен миокарден инфаркт

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) е рандомизирано контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациенти с остър миокарден инфаркт и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване  $\leq 40\%$  чрез радионуклидна вентрикулография или  $\leq 35\%$  чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двата в рамките на 12 часа до 10 дни след началото на симптомите на миокарден инфаркт. Средният период на лечение е две години. Първичната крайна точка е времето до настъпване на смърт поради всякакви причини. Валсартан е също толкова ефективен, колкото каптоприл по отношение намаляването на общата смъртност след миокарден инфаркт. Общата смъртност е подобна в групите с валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не добавя допълнителна полза спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност в зависимост от възрастта, пола, расата, изходните терапии или основното заболяване. Валсартан е ефективен и в удължаване на времето до повторен на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализации по повод на сърдечна недостатъчност, повторен



миокарден инфаркт, реанимирано спиране на сърцето и нефатален инсулт (вторична съставна крайна точка).

Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничното протичане при пациентите, лекувани след прекаран миокарден инфаркт. По отношение на бъбречната функция е наблюдавано удвояване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4,8% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция настъпват при 1,1% от пациентите, лекувани с валсартан, 1,3% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 0,8% от пациентите, лекувани с каптоприл. Оценка на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите, прекарвали миокарден инфаркт.

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемостта, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от лечението, смъртността е по-ниска в групата на пациентите, лекувани с бета-блокери, което показва, че познатата полза от бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

### Сърдечна недостатъчност

Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, международно клинично проучване на валсартан в сравнение с плацебо върху заболеваемостта и смъртността при 5 010 пациенти със сърдечна недостатъчност клас II (62%), III (36%) и IV (2 %) по NYHA, получаващи обичайна терапия с левокамерна ФИ <40% и левокамерен вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Основната терапия включва ACE инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36 %). Средната продължителност на проследяването е приблизително две години. Средната дневна доза на валсартан във Val-HeFT е 254 mg. Проучването има две първични крайни точки: обща смъртност (време до настъпване на смъртта) и съставна смъртност и заболеваемост от сърдечна недостатъчност (време до първото болестно събитие), дефинирани като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност или приложение на венозни инотропни или вазодилататорни средства за четири или повече часа без хоспитализация.

Общата смъртност е подобна в групите (p=NS) с валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Първичната полза е 27,5% (95% ДИ: 17 до 37%) намаляване на риска за времето на първата хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност (13,9% спрямо 18,5%). Резултати, изглеждащи в полза на плацебо (съставната смъртност и заболеваемостта е 21,9% с плацебо спрямо 25,4% в групата с валсартан), са наблюдавани при пациентите, приемащи тройна комбинация от ACE инхибитор, бета-блокери и валсартан.

В подгрупата на пациенти, които не приемат ACE инхибитор (n=366), ползите по отношение на заболеваемостта са по-големи. В тази подгрупа общата смъртност е значително намалена с валсартан в сравнение с плацебо, с 33% (95% ДИ: -6% до 58%) (17,3% валсартан спрямо 27,1% плацебо), а съставната смъртност и риска за заболеваемост са значително намалени с 44% (24,9% валсартан спрямо 42,5% плацебо). При пациенти, които приемат ACE инхибитор без бета-блокери, общата смъртност е подобна (p=NS) в групите с валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%). Съставната смъртност и рискът за заболеваемост са значително намалени с 18,3% (95% ДИ: 8% до 28%) при валсартан в сравнение с плацебо (31,0% спрямо 36,3%).

В общата популация на Val-HeFT пациентите, лекувани с валсартан, показват в сравнение с плацебо значимо подобрене на класа по NYHA, признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея, умора, отоци и хрипове. Пациентите, приемащи валсартан, имат по-добро качество на живот в сравнение с приемащите плацебо, което се демонстрира чрез скалата на Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life от изходната до крайната точка на проучването. При пациентите, лекувани с валсартан, значимо се повишава фракцията на изтласкване и се понижава LVIDD от изходната до крайната точка по време на проучването в сравнение с плацебо.

### Хипертония

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

При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием реален антихипертензивен ефект е налице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига в



рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид. Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (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 микрограма/min; амлодипин: 55,4 микрограма/min), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120 микромола/l). След 24 седмици, UAE е намалена ( $p < 0,001$ ) с 42% (-24,2 микрограма/min; 95% ДИ: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително 3% (-1,7 микрограма/min; 95% ДИ: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи. Проучването с валсартан 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 микрограма/min; 20-700  $\mu$ g/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 микромола/l). Пациентите са рандомизирани с 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% ДИ: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% ДИ: 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.

#### Данни от клинични проучвания за двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС):

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване 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 блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

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

#### 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 под 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 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 >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 понижение 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 mmHg 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 mmHg 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 подгрупи.

Във второ клинично проучване, включващо 300 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до под 18 години определени пациенти са рандомизирани да приемат валсартан или еналаприл в продължение на 12 седмици. Децата с тегло между  $\geq 18$  kg и <35 kg приемат 80 mg валсартан или 10 mg еналаприл; тези с тегло >35 kg и <80 kg приемат 160 mg валсартан или 20 mg еналаприл; а тези с тегло >80 kg приемат 320 mg валсартан или 40 mg еналаприл. Понижението на систолното налягане е сравнимо между пациентите, приемащи валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mmHg) (p-стойност за не по-малка ефикасност <0,0001). Подобни резултати се наблюдават и за диастолното артериално налягане - понижение с 9,1 mmHg и с 8,5 mmHg съответно с валсартан и еналаприл.

В трето, отворено клинично проучване, с участието на 150 хипертензивни пациенти в педиатрична възраст между 6 и 17 години, подходящите пациенти (сistolноАН  $\geq 95$ -ия перцентил за съответните възраст, пол и ръст) са приемали валсартан в продължение на 18 месеца за оценка на безопасността и поносимостта. От всичките 150 пациенти, участвали в това проучване, 41 са приемали съпътстващо антихипертензивно лечение. Началните и поддържащите дози са се определяли според категорията тегло на пациентите. Пациентите с тегло >18 до <35 kg,  $\geq 35$  до <80 kg, и  $\geq 80$  до <160 kg са приемали съответно 40 mg, 80 mg и 160 mg, като дозите са титрирани съответно до 80 mg, 160 mg и 320 mg след една седмица. Половината от участващите пациенти (50,0%, n=75) са имали ХБЗ, от които 29,3% (44) са имали ХБЗ в 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>). Средното понижение на систолното артериално налягане при всички пациенти е било 14,9 mmHg (изходна стойност: 133,5 mmHg), 18,4 mmHg при пациентите с ХБЗ (изходна стойност: 131,9 mmHg) и 11,5 mmHg при пациентите без ХБЗ (изходна стойност: 135,1 mmHg). Процентът пациенти, постигнали общ контрол на АН (сistolно и диастолно АН <95-ия перцентил), е бил малко по-висок в групата на пациентите с ХБЗ (79,5%) отколкото в групата без ХБЗ (72,2%).

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

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 на 90 пациенти не може да бъде демонстриран дозозависим отговор, но във второто проучване на 75 пациенти по-високите дози на валсартан са свързани с по-голямо понижение на артериалното налягане. Третото проучване е 6-седмично рандомизирано двойно-сляпо изследване 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. В крайната точка намаляването на средното систолно артериално налягане (ССАН) / средното диастолно артериално налягане (СДАН) с валсартан 4,0 mg/kg в сравнение с валсартан 0,25 mg/kg е съответно с 5,6/3,8 mmHg и 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p<0,0001). По същия начин подгрупата с ХБЗ също показва намаление на ССАН/СДАН с валсартан 4,0 mg/kg в сравнение с 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg срещу



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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След самостоятелно перорално приложение на валсартан пикова плазмена концентрация на валсартан се постига за 2-4 часа при таблетките. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) с около 50%, макар че, след около 8 часа след дозата плазмените концентрации на валсартан са подобни при групата след хранене и групата на гладно. Това намаление на AUC не е свързано с клинично значимо намаление на терапевтичния ефект, затова валсартан може да бъде приеман с или без храна.

### Разпределение

Равновесното ниво на обема на разпределение при интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумния протеин (94-97%), основно серумния албумин.

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Валсартан показва мулти-експоненциално спадаща кинетика ( $t_{1/2\alpha} < 1$  час и  $t_{1/2\beta}$  около 9 часа). Валсартан се излъчва основно чрез жлъчна екскреция във фецеса (около 83% от дозата) и, чрез бъбреците, в урината (около 13% от дозата), главно като непроменено активно вещество. След интравенозно приложение, плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час, а бъбречният му клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

### При пациенти със сърдечна недостатъчност

Средното време за достигане на пикови концентрации и времето на полуживот на валсартан при пациенти със сърдечна недостатъчност са подобни на тези, наблюдавани при здрави доброволци. AUC и  $C_{max}$  стойностите на валсартан са почти пропорционални с повишаване на дозата в клиничния дозов интервал (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Привидният клирънс на валсартан след перорално приложение е приблизително 4,5 l/час. Възрастта не засяга привидния клирънс при пациенти със сърдечна недостатъчност.

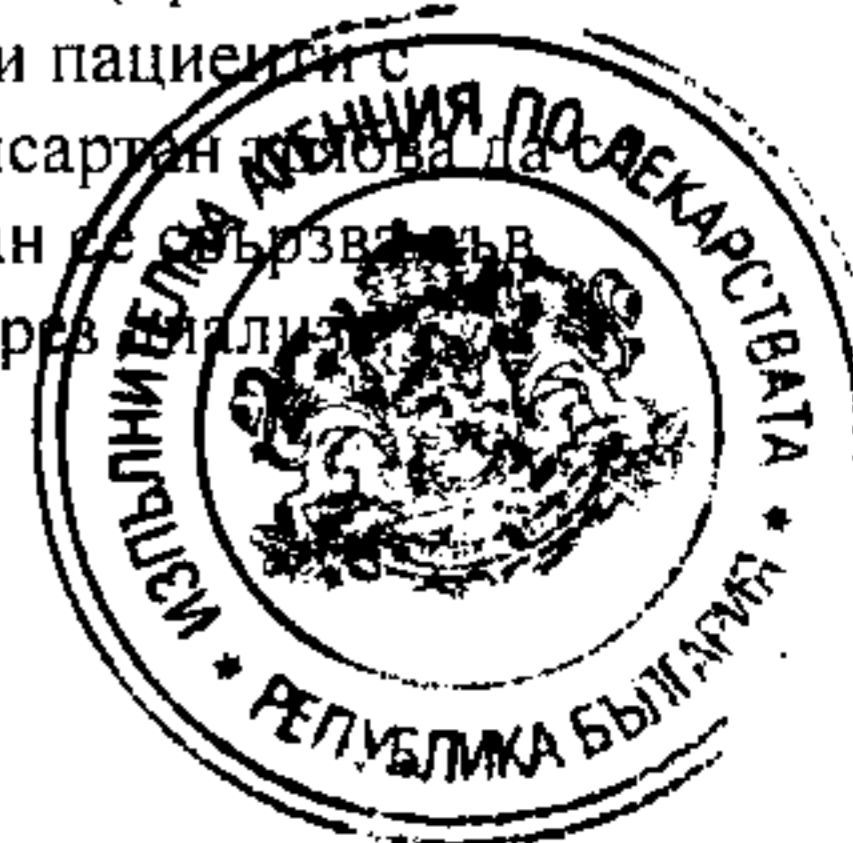
### Специални групи пациенти

#### Старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавана малко по-висока системна експозиция на валсартан в сравнение с млади пациенти, но не е доказано това да има клинично значение.

#### Бъбречно увреждане

Както се и очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е наблюдавана връзка между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан. Ето защо, коригиране на дозата не се налага при пациенти с бъбречни увреждания (креатининов клирънс  $> 10$  ml/min). Няма провеждани проучвания за безопасната употреба при пациенти с креатининов клирънс  $< 10$  ml/min и пациенти, подлагани на диализа, затова валсартан трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и е малко вероятно той да се елиминира чрез диализа.





### Чернодробно увреждане

Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не преминава значима биотрансформация. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави индивиди се наблюдава удвояване на експозицията (AUC). Въпреки това, не се наблюдава зависимост между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Сартег 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.

### 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 налага 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 4.2 и 4.4).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни, събрани въз основа на обичайните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал не разкриват особен риск за човека.

При плъхове, токсични за майките дози (600 mg/kg дневно) по време на последните дни на бременността и кърменето доведоха до по-ниска преживяемост, по-малко наддаване на тегло и забавено развитие (незараснала ушна мида и отворен слухов канал) в потомството (вж. т. 4.6). Такива дози при плъхове (600 mg/kg дневно) са приблизително 18 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора на основа на mg/m<sup>2</sup> (при изчисленията се приема перорална доза от 320 mg дневно при пациент с тегло 60 kg).

В предклиничните проучвания за безопасност, високи дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) са предизвикали понижение в параметрите на червените кръвни клетки у плъхове (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и промени в бъбречната хемодинамика (малко увеличение на плазмената урея, хиперплазия на бъбречните каналчета и базофилия при мъжките индивиди).

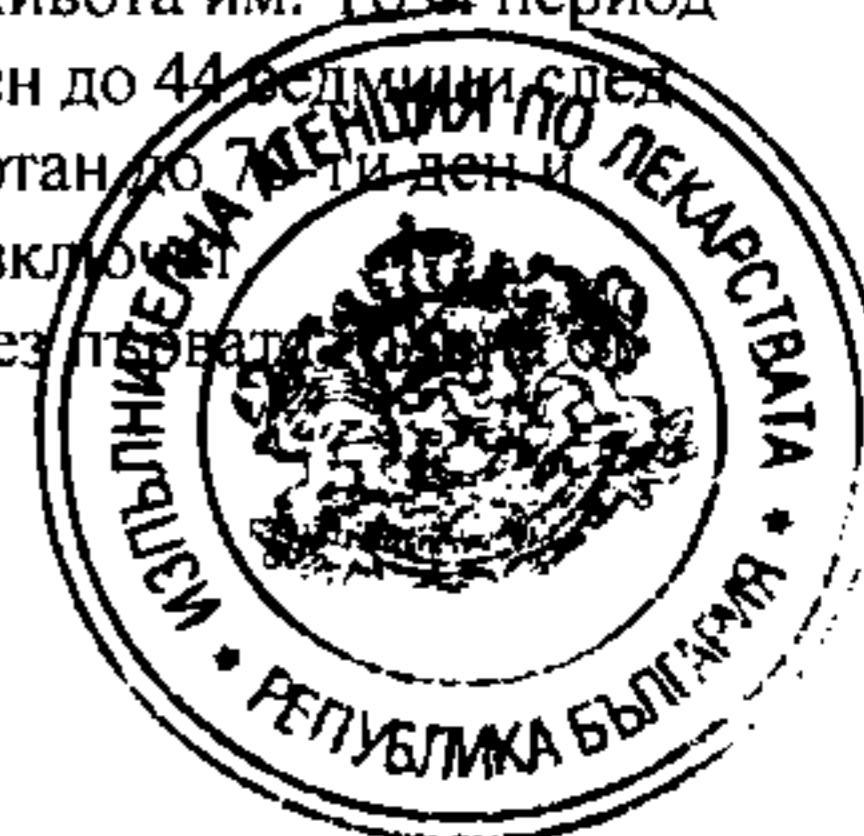
Подобни дози при маймуни мармозет са довели до подобни изменения, въпреки че те са били по-тежки, особено в бъбреците, където промените са се развили до нефропатия, което е довело до увеличаване на уреята и креатинина.

И при двата вида също се наблюдава хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Всички промени са били приети като резултат от фармакологичното действие на валсартан, което предизвиква продължителна хипотензия, особено при маймуните мармозет. Хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки не изглежда да е от значение при хора, приемащи терапевтични дози валсартан.

### Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади плъхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза от 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане.

Споменатите последици представляват очакван агравирани фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете 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 зачеването. Плъховете в ювенилното проучване на валсартан са третирани с валсартан до 7-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



живота. Следователно, при деца на възраст <1 година не може да се изключи клинична значимост, докато при тези над 1 година предклиничните данни не показват никакви поводи за притеснение относно безопасността.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### *Сърцевина на таблетката*

Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Кроскармелоза натрий  
Повидон К29-К32  
Талк  
Магнезиев стеарат  
Силициев диоксид, колоиден безводен

#### *Филмово покритие*

Поливинилов алкохол  
Макрогол 3350  
Талк  
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172) [само при 80 mg и 160 mg]

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на съхранение

3 години за таблетки, опаковани в блистер от PVC/PE/PVDC-Al.  
3 години за таблетки в полиетиленова опаковка за таблетки.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Блистери от PVC/PE/PVDC-Al: Да се съхранява под 30°C.  
Полиетиленова опаковка за таблетки: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al.  
Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 филмирани таблетки  
Полиетиленова опаковка за таблетки (обезопасена (securitainer), PE).  
Видове опаковки: 7, 14, 28, 56, 98 и 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
Унгария

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Сартер 40 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20080154  
Сартер 80 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20080155  
Сартер 160 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20080156

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

Дата на първото разрешение: 11.08.2008 г.  
Дата на последното подновяване: 23.12.2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември, 2024 г.

