



**1. Търговко наименование на лекарствения продукт**

DIOVAN®

**2. Качествен и количествен състав**

Активно вещество (S)-N-valeryl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-valine  
(INN=valsartan)

Всяка таблетка съдържа 40 mg, 80 mg или 160 mg валсартан.

**3. Лекарствена форма**

Филмирани таблетки

Diovan 40 mg: жълти, овални, с делителна черта от едната страна, леко изпъкнали, с фасета, с надпис DO от едната страна и NVR от другата.

Diovan 80 mg: светлочервени, кръгли, с делителна черта от едната страна, леко изпъкнали, с фасета, с надпис D/V от едната страна и NVR от другата.

Diovan 160 mg: сивооранжеви, овални, с делителна черта от едната страна, изпъкнали, с надпис DX/DX от едната страна и NVR от другата.

**4. Клинични данни**

**4.1 Терапевтични показания**

**Хипертония**

Лечение на хипертония.

**Сърдечна недостатъчност**

Лечение на сърдечна недостатъчност при NYHA\*-клас от II до IV. Прилага се при пациенти, които получават обичайната терапия от диуретици, дигиталисови гликозиди и/или в комбинация както с ACE-инхибитори, така и с бета-блокери, но не и с двете (ACE-инхибитори и бета-блокери) едновременно. Не е задължително прилагането на всички тези стандартни лекарства.

\*[NYHA – класификация на функционалния капацитет на Нюйоркската кардиологична асоциация].

При тези пациенти Diovan намалява морбидността, на първо място чрез намаляване броя на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност. Diovan също забавя прогресията на сърдечната недостатъчност, подобрява функционалния клас според NYHA, фракцията на изтласкване, намалява оплакванията и симптомите на сърдечна недостатъчност, подобрява качеството на живот в сравнение с плацебо (за повече подробности виж раздел 5.1. "Фармакодинамични свойства").

**Пост-миокарден инфаркт**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-10654, 10655  
разрешение за употреба № 10656 / 11.04.05

670/15-03-05 Moul



Diovan е показан за подобряване на преживяемостта след инфаркт на миокарда при клинично стабилни пациенти с признаци и симптоми или радиологични находки, свидетелстващи за левокамерна недостатъчност и/или левокамерна систолна дисфункция (вж. 5.1 "Фармакодиманични свойства").

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Хипертония

Препоръчаната дневна доза на DIOVAN® е 80 mg, приети еднократно, независимо от расова принадлежност, възраст, или пол. Значим антихипертензивен ефект се проявява в рамките на две седмици след започване на терапията, като максималният антихипертензивен ефект се наблюдава след 4 седмици. При липса на адекватен ефект, дневната дозировка може да се повиши до 160 mg или да се добави диуретик. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с бъбречни увреждания или при пациенти с чернодробна недостатъчност с небилиарна етиология и без холестаза. DIOVAN® може да се прилага в комбинация с други антихипертензивни средства.

##### Сърдечна недостатъчност

Препоръчаната начална доза Diovan е 40 mg два пъти дневно. Възходящо титриране до 80 mg и 160 mg два пъти дневно би трябвало да се извършва до възможно най-високата доза, която се понася добре от пациента. Би трябвало да се разгледа възможността за намаление на дозата на едновременно прилаганите диуретици. Максималната дневна доза, прилагана в клинични проучвания, е 320 mg, разделена на два приема.

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

##### Пост-миокарден инфаркт

Терапията може да започне 12 часа след инфаркт на миокарда. След начална доза от 20 mg два пъти дневно, терапията с valsartan следва да се титрира до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пъти дневно в продължение на следващите няколко седмици. Началната доза се осигурява чрез 40 mg делими таблетки.

Достигането на таргетна дозировка от 160 mg два пъти дневно трябва да бъде основано на поносимостта на пациента към valsartan по време на титрирането. Ако възникне симптоматична хипотония или бъбречна дисфункция, да се разгледа възможността за понижаване на дозата.

Valsartan може да се използва при пациенти, лекувани с други продукти за лечение на постинфарктни състояния, напр. тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери и статини.

Не е проучвана безопасността и ефикасността на DIOVAN® при деца.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на DIOVAN®.



Бременност (вж. "4.6 Бременност и кърмене")

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

##### ***Пациенти с хипонатриемия и/или хиповолемия***

При пациенти с тежка хипонатриемия и/или хиповолемия, напр. при лечение с високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапията с DIOVAN® може да настъпи симптоматична хипотония. Хипонатриемията и /или хиповолемията трябва да се коригират преди започване на терапия DIOVAN®, напр. чрез намаляване дозата на диуретика.

При настъпване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и при необходимост да се приложи венозна инфузия с физиологичен разтвор. След стабилизиране на кръвното налягане лечението може да продължи.

##### ***Стеноза на бъбречната артерия***

Краткотрайното приложение на DIOVAN® при дванадесет пациента с бъбречна хипертония в резултат на едностранна стеноза на бъбречната артерия не показва значителни промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин, или нивото на уреята азот в кръвта (BUN). Независимо от тези резултати, като предпазна мярка се препоръчва проследяване на подобни пациенти, поради факта, че други лекарства с влияние върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система повишават нивото на урея в кръвта и серумния креатинин при едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии.

##### ***Нарушения в бъбречна функция***

Не се налага адаптиране на дозировката при пациенти с бъбречни увреждания [10,11]. Няма данни за приложение на лекарството при тежки случаи (креатининов клирънс < 10 ml/min) и затова се препоръчва повишено внимание.

##### ***Чернодробни нарушения***

Не се налага адаптиране на дозировката при пациенти с чернодробна недостатъчност. Валсартан се елиминира в непроменен вид основно чрез жлъчката и затова при пациенти с обструктивни изменения на жлъчните пътища се наблюдава понижен клирънс на лекарството (вж. "5.2 Фармакокинетични свойства"). При тези пациенти валсартан трябва да се прилага с повишено внимание.

##### ***Сърдечна недостатъчност / Пост-миокарден инфаркт***

Употребата на DIOVAN® при пациенти със сърдечна недостатъчност или след инфаркт на миокарда, приемащи Diovan, често води до леко намаляване на кръвното налягане. Спиране на лечението заради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не се налага, ако стриктно се спазват препоръките за дозиране. **Необходимо е**



особено внимание при започване лечението на болни със сърдечна недостатъчност или след прекаран инфаркт на миокарда (виж раздел 4.2. "Приложение и дозировка").

В резултат на инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата, при чувствителни болни може да се очакват промени в бъбречната функция. При болни с тежка сърдечна недостатъчност, при които бъбречната функция зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата, лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и антагонистите на ангиотензиновите рецептори предизвиква олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Оценката на състоянието на пациентите със сърдечна недостатъчност или пост-миокарден инфаркт, винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

При пациенти със сърдечна недостатъчност е необходимо повишено внимание при тройната комбинация от ACE-инхибитор, бета-блокатор и ангиотензин II рецепторен блокатор (ARB) (Вж. Раздел 5.1 "Фармакодинамика").

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

Няма данни за клинично значими лекарствени взаимодействия. Проведени са клинични проучвания с циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

В организма DIOVAN® не се подлага на значителни метаболитни промени и затова не се очаква той да участва в клинично значими лекарствени взаимодействия като метаболитна индукция или инхибиция на цитохром P450 системата. Независимо, че валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини, проучванията *in vitro* не са демонстрирали никакви взаимодействия на това ниво с други молекули с висок афинитет към плазмените протеини като диклофенак, фуросемид и варфарин.

Комбинираното приложение с калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калий или калий-съдържащи соли може да доведе до повишение на серумното ниво на калия, както и повишение на серумния креатинин при болни от сърдечна недостатъчност. Препоръчва се повишено внимание при необходимост от такава комбинирана терапия.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Поради механизма на действие на антагонистите на ангиотензин II, не може да се елиминира риск за плода. Съобщава се за увреждания и смърт на плода при приложение на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитори) при бременни във втория и третия триместър на бременността. DIOVAN® не бива да се употребява по време на бременност, подобно на всички други лекарства, въздействащи директно върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS). При забременяване в хода на терапията с DIOVAN®, лечението незабавно трябва да се преустанови.



Няма данни за екскреция на валсартан в кърмата при хора. Валсартан се екскретира с млякото при плъхове. Следователно не се препоръчва приложението на DIOVAN® при кърмене.

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

Подобно на всички останали антихипертензивни лекарствени продукти и при терапия с валсартан се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Хипертония

При плацебо – контролирани проучвания, включващи 2316 пациента с хипертония, лекувани с DIOVAN®, бе установено, че общата честота на нежеланите ефекти при лекарствения продукт е сравнима с тези при плацебо-групите.

В таблицата по-долу са обобщени данните за нежеланите реакции в 10 плацебо-контролирани проучвания при пациенти, лекувани с различни дози валсартан (10 mg – 320 mg) за период до 12 седмици. От общо 2316 пациента, 1281 са получавали по 80 mg, а 660 – по 160 mg. Честотата на нито едно от установените нежелани събития не корелира с дозировката или продължителността на лечение, и затова представените нежелани събития са обобщени за всички дозировки на валсартан. Не е наблюдавана и зависимост между честотата на нежеланите реакции и пола, възрастта или расата. В таблицата са включени всички нежелани реакции с честота, равна или по-голяма от 1% при пациентите лекувани с DIOVAN®, независимо от наличието или липсата на връзка с проучваното лекарство.

	Diovan N=2316 %	Плацебо N=888 %
Главоболие	9.8	13.5
Световъртеж	3.6	3.5
Вирусни инфекции	3.1	1.9
Инфекции на горните дихателни пътища	2.5	2.4
Кашлица	2.3	1.5
Диария	2.1	1.8
Умора	2.1	1.2
Ринит	2.0	2.3
Синузит	1.9	1.6
Болки в гърба	1.6	1.4
Коремна болка	1.6	1.0
Гадене	1.5	2.0
Фарингит	1.2	0.7
Ставни болки	1.0	1.0



Други нежелани реакции с честота под 1% включват: отоци; астения; безсъние; обриви; намалено либидо; световъртеж. Няма данни дали тези ефекти са свързани с провежданата терапия с валсартан.

Данните от постмаркетинговото приложение на лекарството показаха и много редки случаи на ангиоедем, обриви, пруритус и други алергични реакции или реакции на свръхчувствителност, вкл. серумна болест и васкулит. Установени са също и много редки случаи на нарушена бъбречна функция.

#### **Сърдечна недостатъчност**

В краткосрочни двойно-слепи проучвания на сърдечната недостатъчност, включващи първите 4 месеца от *Проучването на валсартан при сърдечна недостатъчност (Val-HeFT)*, са наблюдавани следните, свързани с лекарството нежелани реакции, с честота по-голяма от 1% и по-чести при лекуваните с валсартан пациенти, отколкото при плацебо-пациентите: замайване (без световъртеж), хипотония, замайване при изправяне, постурална хипотония, умора, диария, главоболие, гадене, бъбречно увреждане, хиперкалиемия и световъртеж. Всички пациенти са получавали стандартно лечение за сърдечната недостатъчност, често пъти с използване на многобройни лекарствени продукти, включващи диуретици, дигиталисови гликозиди, бета-блокери или ACE-инхибитори.

В данните от дългосрочното проучване Val-HeFT не се отбелязват никакви други значими нежелани реакции, които да не са идентифицирани в хода на краткосрочното проучване.

#### **Постмиокарден инфаркт**

В двойно-сляпото, рандомизирано, контролирано, паралелно-групово проучване - VALIANT, сравняващо ефикасността и безопасността при дългосрочна терапия с valsartan, captopril и тяхната комбинация при високорискови пациенти след инфаркт на миокарда, профилът на безопасност на valsartan съответства на фармакологичните свойства на лекарството и подлежащите заболявания, сърдечносъдовите рискови фактори и клиничния курс на пациентите, включени в групата за лечение след инфаркт на миокарда.

Сериозните нежелани реакции са главно сърдечносъдови и като цяло свързани с подлежащото заболяване според първичния критерий за ефикасност: смъртност по всякаква причина. Нефаталните сериозни нежелани реакции с предполагаема взаимовръзка с изследваното лекарство, с честота на поява  $\geq 0.1\%$ , и по-голяма честота при пациентите на valsartan, спрямо пациентите на captopril, са хипотония и реакции, свързани с бъбречна дисфункция.

Процентът пациенти, прекъснали окончателно терапията поради нежелани реакции е 5.8% в групата на valsartan и 7.7% в групата на captopril.

#### **Лабораторни находки**

В редки случаи валсартан може да предизвика понижаване в стойностите на хемоглобина и хематокрита. Данните от контролирани клинични проучвания показват,



че съответно при 0.8 и 0.4% от пациентите, лекувани с DIOVAN®, се наблюдава значително понижение (>20%) на стойностите на хематокрита и хемоглобина, съответно. За сравнение, 0.1% от пациентите, получаващи плацебо, показват понижение на хематокрита и хемоглобина.

Неутропения се наблюдава при 1.9% от пациентите на лечение с валсартан, в сравнение с 1.6% от пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитор.

В контролирани клинични проучвания се наблюдава значително повишение на серумния креатинин, калия и общия билирубин: съответно при 0.8%, 4.4% и 6% от пациентите, лекувани с валсартан в сравнение с 1.6%, 6.4% и 12.9% от пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитор. Съобщава се и за редки случаи на промени в показателите на чернодробната функция при пациенти, лекувани с валсартан.

Не се налага специално мониториране на лабораторните параметри при пациенти с есенциална хипертония, лекувани с валсартан.

При болните със сърдечна недостатъчност, лекувани с Diovan, се отбелязва нарастване на нивото на серумния креатинин с повече от 50% при 3,9% от пациентите, в сравнение с 0,9% при плацебо-групата. При същата група болни се наблюдава увеличение на серумната концентрация на калия с 20% при 10% от лекуваните с Diovan болни, в сравнение с 5,1% от плацебо-групата. В групата на пациентите, с прекаран инфаркт на миокарда, се наблюдава удвояване на серумния креатинин при 4.2% от лекуваните с valsartan, 4.8% в групата на лекуваните с valsartan+captopril и 3.4% при лекуваните с captopril.

В проучванията на сърдечната недостатъчност се наблюдава нарастване нивото на урея с повече от 50% при 16,6% от лекуваните с валсартан пациенти, в сравнение със 6,3% при плацебо-групата.

#### 4.9 Предозиране

Независимо, че няма данни за предозиране на валсартан, основното, което би следвало да се очаква е хипотония. При установяване на предозиране непосредствено след приемане на лекарството, да се предизвика повръщане. В противен случай обичайното лечение е венозна инфузия на физиологичен разтвор.

Хемодиализата няма ефект за отстраняването на валсартан от организма.

### 5. Фармакологични свойства

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторен антагонист (valsartan).  
(АТС код С09С А03).

Активният хормон в RAAS е ангиотензин II, който се образува от ангиотензин I, под въздействието на ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ). Ангиотензин II се свързва





със специфични рецептори върху клетъчните мембрани в различни тъкани. Той има разнообразни физиологични ефекти, включително директен и недиректен ефект върху регулацията на кръвното налягане. Като мощен вазоконстриктор ангиотензин II предизвиква директно повишение на кръвното налягане. Освен това той стимулира задръжката на натрий и секрецията на алдостерон.

DIOVAN® (валсартан) е перорално активен, мощен и специфичен антагонист на рецепторите за ангиотензин II (Ang II). Той въздейства селективно върху рецепторите от подклас AT<sub>1</sub>, медиращи ефектите на ангиотензин II. Повишените плазени нива на ангиотензин II, в резултат на AT<sub>1</sub> рецепторната блокада с валсартан може да стимулира неблокирания AT<sub>2</sub> рецептор, което противодейства на ефекта на AT<sub>1</sub> рецептора. Валсартан не притежава никакъв частичен агонистичен ефект върху AT<sub>1</sub> рецепторите и има много по-голям (около 20 000 пъти) афинитет към AT<sub>1</sub> отколкото към AT<sub>2</sub> рецепторите.

Валсартан не инхибира ACE, познат също като киназа II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Поради липсата на ефект върху ACE и липсата на потенциращ ефект върху брадикинина или субстанция P, антагонистите на ангиотензин II не се свързват с появата на кашлица. При клинични проучвания, сравняващи валсартан с ACE инхибитор, честотата на поява на суха кашлица е значително по-ниска ( $p < 0.05$ ) при пациентите лекувани с валсартан, в сравнение с пациентите, лекувани с ACE инхибитор (съответно 2.6% срещу 7.9%). В клинично проучване при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на терапия с ACE инхибитор, кашлица се наблюдава при 19.5% от пациентите, лекувани с valsartan и 19% от лекуваните с тиазиден диуретик, в сравнение с 68.5% от лекуваните с ACE инхибитор ( $p < 0.05$ ). Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали с важна роля в регулацията на сърдечно-съдовата дейност.

### Хипертония

Приложението на DIOVAN® при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане без повлияване на пулса.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, антихипертензивен ефект се наблюдава след два часа, а максималният ефект настъпва след 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава 24 часа след приема. При многократен прием, независимо от дозировката, максимален ефект върху кръвното налягане се постига в рамките на 2 - 4 седмици и се запазва в хода на дългосрочно лечение. В комбинация с хидрохлортиазид се постига значителен адитивен ефект в понижението на кръвното налягане.

Внезапното преустановяване на терапията с DIOVAN® не предизвиква рязко покачване на кръвното налягане или други неблагоприятни клинични реакции.

В проучвания при хипертонични пациенти с различен режим на дозиране на валсартан не са наблюдавани ефекти върху общия холестерол, нивото на триглицеридите и серумната глюкоза на гладно, нито върху нивото на пикочната киселина.

### Сърдечна недостатъчност



*Хемодинамика и неврохормони.* В хода на две краткосрочни проучвания е определена хемодинамиката и са измерени плазмените неврохормони при болни със сърдечна недостатъчност (клас II–IV по NYHA) на хронично лечение и белодробно капилярно крайно налягане > 15 mmHg. В първото проучване, което включва хронично лекувани с ACE-инхибитори пациенти, се отбелязва, че както единичната, така и многократните дози валсартан в комбинация с ACE-инхибитор подобряват хемодинамиката, включително и крайното белодробно капилярно налягане (PCWP), диастолното налягане на белодробната артерия (PAD), както и систолното кръвно налягане (SBP). Отбелязва се намаляване на нивото на плазмения алдостерон (PA) и плазмения адреналин (PNE) след 28-ия ден от лечението. Второто проучване, което обхваща само пациенти, нелекувани с ACE-инхибитор през последните 6 месеца преди включване в проучването, установява, че Валсартан значително подобрява PCWP, системната съдова резистентност (SVR), сърдечния дебит (CO) и SBP след 28-ия ден от лечението. Дългосрочното проучване Val-HeFT установява, че в групата на болните, лекувани с Валсартан, се наблюдава значително понижение на изходните нива на плазмения норадреналин и мозъчния натриуретичен пептид (BNP) в сравнение с плацебо-групата.

*Морбидност и смъртност.* Val-HeFT е рандомизирано, контролирано, мултинационално клинично проучване, сравняващо ефекта на валсартан с плацебо върху морбидността и смъртността при болни със сърдечна недостатъчност клас II (62%), клас III (36%) и клас IV (2%) по NYHA, които получават обичайното лечение и чиято LVEF е < 40%, а левокамерният вътрешен диастолен диаметър (LVIDD) е >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Проучването включва 5010 болни от 16 страни, подбрани по случаен признак, на които се назначава или валсартан, или плацебо в допълнение към другото подходящо лечение, включващо ACE – инхибитор (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета-блокери (36%). Средната продължителност на проследяването е била почти 2 години. Средната дневна доза Diovan във Val-HeFT е била 254 mg. Проучването има две основни крайни цели: смъртност по всякаква причина (време до смъртта) и морбидност при сърдечна недостатъчност (времето до първия болестен инцидент), определени като смърт, внезапна смърт с реанимация, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, или интравенозно прилагане на инотропен лекарствен продукт, или вазодилататор в продължение на четири или повече часа без хоспитализация. Според критерия "смъртност по всякаква причина" групата, лекувана с валсартан, не се различава от плацебо. Морбидността е значително намалена - с 13,2% в групата, лекувана с валсартан, за разлика от плацебо. Важно преимущество е намалението с 27,5% на риска по отношение "време до първата хоспитализация" поради сърдечна недостатъчност. Най-голяма е ползата при пациентите, които не са лекувани нито с ACE – инхибитор, нито с бета-блокери. Рисково съотношение в полза на плацебо - групата е наблюдавано при пациентите, лекувани с тройната комбинация от бета-блокери, ACE – инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокери (ARB), валсартан. Трудно е да се интерпретират анализите на подгрупите; не се знае дали те представляват истински различия или случайни резултати.

*Физическа издръжливост и капацитет.* Ефектът на валсартан, като комбинирана терапия на сърдечната недостатъчност, е проучен при болни със сърдечна недостатъчност клас II – IV според NYHA, страдащи от левокамерна дисфункция (LVEF < 40%). Използван е Модифицираният протокол на Naughton за определяне на



функционалния клас. Наблюдавано е увеличение на времето на физическа активност при всички групи в сравнение с изходните стойности. Въпреки че липсва статистическа значимост, в групата, лекувана с валсартан, се отбелязва по-голямо средно увеличение на времето на физическа активност, в сравнение с плацебо. Най-значимо подобрене е установено в подгрупата от болни, лекувани с не ACE – инхибитор, където средната промяна на времето на физическа активност е два пъти по-голямо за групата с валсартан, в сравнение с плацебо. Ефектът на Валсартан върху физическия капацитет, сравнен с този на еналаприл, е определен при болни със сърдечна недостатъчност клас II и III според NYHA и с левокамерна фракция на изтласкване < 45%, които са получавали ACE – инхибитори в продължение на поне 3 месеца преди включване в проучването. Използван е шестминутния тест с ходене. По отношение на физическия капацитет, определен според шестминутния тест с ходене при болни, предварително стабилизирани с ACE – инхибитори и директно преминали на валсартан или еналаприл, се отчита, че валсартан в доза от 80 mg до 160 mg веднъж дневно е поне толкова ефективен, колкото еналаприл в доза от 5 mg до 10 mg два пъти дневно.

*Клас според NYHA, оплаквания и симптоми, качество на живот, фракция на изтласкване.* В хода на VALHeFT болните, лекувани с валсартан, показват значително подобрене на NYHA-клас, на оплакванията и симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспное, умора, отоци и хрипове, в сравнение с плацебо. Болните на валсартан имат по-добро качество на живот, което се демонстрира чрез промяна на изходния резултат в тестовете за качество на живот Minnesota Living при сърдечна недостатъчност, в сравнение с плацебо. В края на проучването фракцията на изтласкване при лекуваните с валсартан пациенти е нараснала значително, а LVIDD е намален значително от изходните стойности, в сравнение с плацебо-групата.

#### **Пост-миокарден инфаркт**

Проучването VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) е рандомизирано, контролирано, мултицентрово, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациента с остър инфаркт на миокарда и признаци, и симптоми или радиологични находки на застойна сърдечна недостатъчност, и/или проява на левокамерна систолна дисфункция (манифестирана чрез фракция на изхвърляне  $\leq 40\%$ , установено чрез радионуклидна вентрикулография или  $\leq 35\%$  чрез ехокардиография или контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани в рамките на 12 часа до 10 дни след настъпването на симптомите на инфаркт на миокарда в една от трите терапевтични групи: valsartan (титриран по 20 mg два пъти дневно до най-високата поносима доза до максимум 160 mg два пъти дневно), ACE-инхибиторът captopril (титриран по 6.25 mg три пъти дневно до най-високата поносима доза в рамките на максимум от 50 mg три пъти дневно) или комбинация от valsartan и captopril. В комбинираната група дозата valsartan се титрира по 20 mg два пъти дневно до най-високата поносима доза в рамките на максимум от 80 mg два пъти дневно; дозата captopril е същата, както при монотерапия. Средната продължителност на терапията е две години. Средната дневна доза на DIOVAN® в групата на монотерапия е 217 mg. Изходната терапия включва ацетилсалицилова киселина (91%), бета-блокери (70%), ACE-инхибитори (40%), тромболитици (35%) и статини (34%). Проучваната популация включва 69%



мъже, 94% представители на бялата раса, 53% на възраст 65 год. или повече. Първичният критерий е времето до смърт по всякаква причина.

Valsartan е също толкова ефективен, колкото captopril в понижението на общата смъртност след инфаркт на миокарда. Смъртността по всякаква причина е била подобна на групите на valsartan (19.9%), captopril (19.5%) и valsartan + captopril (19.3%). Valsartan е също така ефективен и за понижаване на сърдечносъдовата смъртност, хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност и рецидив на инфаркт на миокарда, както и в подобряване на времето до първо патологично събитие на сърдечносъдова смърт.

Тъй като това проучване е активно контролирано (captopril), допълнителен анализ на смъртността по всякаква причина е бил направен, за да се оцени ефекта на valsartan спрямо плацебо. Използвайки резултатите от предишни проучвания – SAVE, AIRE, и TRACE - оценяваният ефект на valsartan запазва 99.6% от ефекта на captopril (97.5% CI= 60-139%). Комбинацията на valsartan с captopril не води до допълнителни ползи спрямо captopril като самостоятелна терапия. Няма разлика в смъртността по всякаква причина, основаваща се на възраст, пол, раса, предишна терапия или подлежащи заболявания.

Няма разлика в смъртността по всякаква причина или сърдечносъдовата смъртност или заболяемост, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинация от valsartan+captopril, самостоятелно valsartan, или самостоятелно captopril. Независимо от изследваното лекарство, смъртността е по-висока при групата на пациентите, които не са били лекувани с бета-блокери, което предполага, че известните ползи от терапията с бета-блокери в тази популация са били запазени в хода на това проучване. Освен това, терапевтичните ползи от терапията с комбинацията от captopril + valsartan, монотерапия с valsartan или монотерапия с captopril са били запазени при пациентите, лекувани с бета-блокери.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение валсартан се абсорбира бързо, независимо че абсорбираното количество варира значително. Средната абсолютна бионаличност на DIOVAN® е 23%. Валсартан има мултиекспоненциална крива на разпад ( $t_{1/2\beta} < 1$  час и  $t_{1/2\alpha}$  около 9 часа).

В изследваните дозови интервали фармакокинетиката на валсартан е линейна. Не се наблюдават промени в кинетиката при многократно приложение и степента на кумулиране е ниска при еднократна дневна доза. При мъже и жени плазмените концентрации са сходни.

Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (94-97%), основно със серумния албумин. Обемът на разпределение в steady state е нисък (около 17 л). Плазменият клирънс е сравнително бавен (около 2л/час) в сравнение с чернодробния кръвоток (около 30 л/час). Около 70 % от абсорбирания валсартан се излъчват чрез фецеса и 30 % - в урината, предимно в непроменен вид.



При приемане на лекарствения продукт по време на хранене, площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на валсартан се редуцира с 48%. 8 часа след приемане обаче, плазмените концентрации на валсартан в групите с и без хранене са сходни. Редуцирането на AUC не се придружава от клинично значимо понижаване на терапевтичния ефект и следователно DIOVAN® може да се приема с или без храна.

При болните със сърдечна недостатъчност средното време за достигане на пикова концентрация и времето на полуживот на валсартан са подобни на определените при здрави доброволци. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на валсартан се увеличават линейно и са почти пропорционални на увеличението на дозата в клиничния дозов интервал (40 до 160 mg два пъти дневно). Средният фактор на натрупване е около 1,7. Реалният клирънс на валсартан след перорален прием е приблизително 4,5 L/h. Възрастта не повлиява реалния клирънс при болните със сърдечна недостатъчност [83].

### Специфични популационни групи

#### Напреднала възраст

При някои пациенти в напреднала възраст се наблюдава по-голямо общо разпределение на валсартан, в сравнение с по-млади индивиди; тези промени нямат никаква клинична значимост.

#### Нарушена бъбречна функция

Поради niskият бъбречен клирънс на валсартан - само 30% от общия плазмен клирънс - не се наблюдава връзка между бъбречната функция и общото разпределение на валсартан и затова не се налага адаптиране на дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция. Не са провеждани проучвания при пациенти на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и следователно е малко вероятно да се отдели чрез диализа.

#### Чернодробни увреждания

Около 70% от абсорбираната доза се излъчва чрез жлъчката предимно в непроменен вид. Валсартан не претърпява значителна биотрансформация и, както може да се очаква, общото разпределение на валсартан не корелира със степента на чернодробното увреждане. Не се налага адаптиране на дозировката при пациенти с чернодробна недостатъчност с небилиарна етиология и без холестаза. AUC за валсартан приблизително се удвоява при пациенти с билиарна цироза или обструкция на жлъчните пътища (вж. "4.4 Специални предпазни мерки").

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В множеството проведени предклинични проучвания за безопасност при различни животински видове няма данни за системна или органоспецифична токсичност, с изключение на фетотоксичност. Поколението на плъхове, получили 600 mg/kg през последния триместър от бременността и по време на лактация, показва леко намалена преживяемост и забавено развитие (вж. "Бременност и лактация"). Основните резултати от предклиничните проучвания се свързват с фармакологичното действие на активната съставка и не са демонстрирали никаква клинична значимост.



Няма данни за мутагенност, кластогенност или карциногенност.

## 6. Друга информация

### 6.1 Списък на неактивните съставки (ексципиенти).

Microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E 171), Macrogol 8000, red iron oxide (E 172), yellow iron oxide (E 172), black iron oxide (E 172) – само за таблетките от 40 mg и 160 mg.

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност : 3 години от датата на производство

### 6.4 Условия на съхранение

- Да се съхранява при температура под 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### 6.5 Вид на опаковката

- OPA/Al/PVC/Alu блистерни опаковки
- PVC/PE/PVDC блистерни опаковки.

### 6.6 Инструкции за употреба

Няма специални изисквания.

## 7. Производители:

Novartis Pharma Stein AG  
Schaffhauserstrasse,  
CH-4332 Stein, Switzerland

Allpack AG  
Hofacherstrasse 12  
CH-4132 Muttenz, Switzerland

Konapharma AG,  
Netzbodenstrasse 23 D,  
CH-4133 Pratteln, Switzerland

Novartis Pharma Produktions GmbH  
Oeflinger Strasse 44,  
D-79664 Wehr/Baden – Germany



Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25, D-90429 Nurnberg,  
Germany

**8. Притежател на разрешението за употреба:**

Novartis Pharma Services Inc.  
Lichtstrasse 35  
CH-4056, Basel  
Switzerland

**9. Представител на притежателя на разрешението за употреба в България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Офис център "България 2000"  
Пл. "Йоан Павел II" № 1  
Тел. (02) 9 600 300  
Факс: (02) 9 634 194

**10. Регистрационен №**

- 40 mg –
- 80 mg – 20020027/08.01.2002
- 160 mg – 20020028/08.01.2002

**11. Дата на последна редакция на текста**

25 Ноември 2003

