

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Сартовал 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Co-Sartoval 80 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg валсартан (valsartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества

Съдържа 0,029 mg сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, кръгла филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна и "7428" от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Ко-Сартовал фиксирана дозова комбинация е показана за пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза валсартан/хидрохлоротиазид 80 mg/12,5 mg или 160 mg/25 mg е една филмирана таблетка веднъж дневно. Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти на лекарството. Във всеки отделен случай, за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции, трябва да се следва титрирането на отделните компоненти до следващата доза.

Когато е подходящо от клинична гледна точка, би могло да се обсъди директно преминаване от монотерапия към лечение с комбинация от фиксирани дози при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид при условие, че се следва препоръчаното титриране на дозите на отделните компоненти.

След започване на терапията трябва да се направи оценка на клиничния отговор спрямо валсартан/хидрохлоротиазид и ако не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максимална доза на валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg.

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20090137</u>
Разрешение № <u>11-25871/20-05-2014</u>
Одобрение №



При повечето пациенти максимален ефект се наблюдава в рамките на 4 седмици. Независимо от това, при някои пациенти може да е необходимо лечение 4-8 седмици. Това трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

Начин на приложение

Валсартан/хидрохлоротиазид може да се приема със или без храна и трябва да се приема с вода.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация (GFR) ≥ 30 ml/min) не се налага адаптиране на дозата. Поради хидрохлоротиазидната компонента, валсартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) и анурия (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане без холестаза, дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (вж. точка 4.4). Не се налага корекция на дозата на хидрохлоротиазид при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Поради валсартановата компонента, валсартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с билиарна цироза и холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

Валсартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, други сулфонамидни производни или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в серумните електролити

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и др.), не се препоръчва. Стойностите на калий трябва да се мониторираат съответно.

Хидрохлоротиазид

При лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид се съобщава за случаи на хипокалиемия. Препоръчва се често мониториране на нивата на серумния калий. Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Екскрецията на



калций намалява под влиянието на тиазидните диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия. Както при всички пациенти, които получават диуретична терапия, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

Пациенти с хипонатриемия и/или хиповолемия

Пациенти, които получават тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за клинични прояви на водно-електролитен дисбаланс.

При пациенти с тежка хиповолемия или хипонатриемия, като такива, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечение с валсартан/хидрохлоротиазид може да се появи симптоматична хипотония. Преди началото на терапия с валсартан/хидрохлоротиазид трябва да се коригират натриевия и обемния дефицит.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, протичащи със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) е било свързано с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност или пациенти след прекаран инфаркт на миокарда винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция. Безопасната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е установена.

Поради това не може да се изключи, че поради инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, прилагането на валсартан/хидрохлоротиазид може да бъде свързано с нарушена бъбречна функция. Валсартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използва при тези пациенти.

Стеноза на бъбречната артерия

Валсартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или артерията на единствен бъбрек, тъй като може да повиши уреята и серумния креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Стеноза на аортна и митрална клапа, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия

Както и при останалите вазодилататори, при пациенти страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа, или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (ХОКМ) е необходимо повишено внимание.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс ≥ 30 ml/min не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 4.2). Когато валсартан/хидрохлоротиазид се използва при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично контролиране на нивата на серумния калий, креатинин и пикочна киселина.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане



Валсартан/хидрохлоротиазид трябва да се използва предпазливо при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно заболяване без холестаза (вж. точки 4.2 и 5.2). Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем

Съобщава се за ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващи запушване на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с валсартан, някои от които са получили преходен ангиоедем с други лекарства, включително АСЕ-инхибитори. Приемът на валсартан/хидрохлоротиазид трябва незабавно да се преустанови при пациенти, които развиват ангиоедем и валсартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага отново (вж. точка 4.8).

Системен лупус еритематодес

Установено е, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, влошават или активират системния лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повлияят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Тиазидните диуретици може да понижат екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно леко повишаване на нивата на серумния калций, при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на паратиреоидните функции.

Фоточувствителност

При употреба на тиазидни диуретици има съобщени случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако реакцията на фоточувствителност се появи по време на лечението се препоръчва спиране на терапията. Ако повторното приложение на диуретик се счита за изключително необходимо, препоръчва се предпазване на откритите области на тялото от слънчеви или изкуствени UVA лъчи.

Бременност

Лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРА не е категорично необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се потвърди наличието на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

При пациенти, които са показали предшестваща свръхчувствителност към други блокиращи рецепторите на ангиотензин II продукти е необходима предпазливост. Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти с анамнеза за алергия и астма.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, се свързва с идиосинкратична реакция в резултат на остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно силно намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се появяват в рамките на няколко дни



часа до седмица от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението.

Основното лечение е възможно най-бързо прекратяване терапията с хидрохлоротиазид. Може да се наложи незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане не може да се контролира. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Този лекарствен продукт съдържа сънсет жълто FCF (E110): той може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременната употреба

Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) и тиазиди, включително хидрохлоротиазид, е било докладвано за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Поради липсата на опит от едновременна употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Препоръчва се внимателен контрол на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

Комбинации, които изискват внимание

Други антихипертензивни продукти

Валсартан/хидрохлоротиазид може да усилва ефектите на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства (напр. гванетидин, метилдопа, вазодилатори, АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), бета-блокери, блокери на калциевите канали и директни ренинови инхибитори (ДРИ)).

Пресорни амини (напр. нордреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини. Клиничното значение на този ефект е неустановено и недостатъчно, че да бъдат спрени.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX2-инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g дневно и неселективни НСПВС

НСПВС може да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните антагонисти, така и на хидрохлоротиазид при едновременно приложение. Освен това, едновременно приложение на валсартан/хидрохлоротиазид и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване нивата на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременна употреба

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта и други вещества, които може да повишат нивото на калий

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

Транспортери



In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на транспортерите за чернодробно захващане OATP1B1/OATP1B3 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тази находка не е известно. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Нужно е да се предприемат подходящи грижи при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства.

Липса на взаимодействия

В проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия между валсартан и някои от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин може да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на валсартан/хидрохлоротиазид (вж. "Взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид").

Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Едновременната употреба изисква внимание

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на калий

Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид може да се повиши при едновременното приложение на калийуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативни продукти, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и нейни производни. Ако тези лекарствени продукти са предписани заедно с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид е необходимо мониториране на плазмените нива на калия (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които може да предизвикат torsades de pointes

Поради риск от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага предпазливо когато е свързан с лекарствени продукти, които биха могли да провокират *torsades de pointes*, най-вече клас Ia и клас III антиаритмици и някои антипсихотици.

Лекарствени продукти, повлияващи на серумното ниво на натрий

Ефектът на хипонатриемия на диуретиците може да се засили при едновременното приложение с лекарства като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици и др. Необходимо е внимание при продължително лечение с тези лекарства.

Дигиталисови гликозиди

Възможно е като нежелани реакции да се появят провокирана от тиазидите хипокалиемия или хипомагниемия, които благоприятстват развитието на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

Калциеви соли и витамин D

Приложението на тиазидни диуретици заедно с витамин D или калциеви соли може да потенцира повишаването на серумния калций. Едновременното приложение на тиазиден тип диуретици с калциеви соли може да доведе до хиперкалциемия при пациенти, предразположени към хиперкалциемия (напр. хиперпаратиреодизъм, злокачествено заболяване или състояния, опосредствани от витамин D) чрез повишаване на тубулната реабсорбция на калций.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Тиазидните диуретици може да окажат влияние върху глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите.

Метформин трябва да се приема с повишено внимание, поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с хидрохлоротиазид.



Бета-блокери и диазоксид

Едновременна употреба на тиазидни диуретици с бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици може да усилят хипергликемизиращия ефект на диазоксид.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина е възможно да се наложи адаптиране на дозите на урикозуричните лекарства. Може да е необходимо повишаване на дозите на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременно приложение на тиазидни диуретици включително хидрохлоротиазид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет

Антихолинергичните лекарства може да повишат бионаличността на диуретиците от тиазиден тип (напр. атропин, бипериден), вероятно вследствие повишаване на стомашно-чревната перисталтика и скоростта на изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците лекарства като цизаприд да понижат бионаличността на тиазидните диуретици.

Амантадин

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, може да повишат риска от нежелани реакции, предизвикани от амантадин.

Йонообменни смоли

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин и холестипол. Това може да доведе до суб-терапевтичен ефект на тиазидните диуретици. Въпреки това, разпределянето на дозата хидрохлоротиазид и смола така, че хидрохлоротиазид да се прилага най-малко 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на смоли, може да сведе до минимум взаимодействието им.

Цитостатици

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, може да намалят бъбречната екскреция на цитостатиците (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да усилят техните миелосупресивни свойства.

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин)

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действията на скелетномускулните релаксанти, като производните на кураре.

Циклоспорин

Едновременно приложение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и появата на усложнения от типа на подаграта.

Алкохол, барбитурати или наркотични вещества

Едновременното приложение на тиазидни диуретици с вещества, които също притежават понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване активността на симпатиковата нервна система или директната вазодилататорна активност) може да потенцира ортостатична хипотония.

Метилдопа

Налични са изолирани съобщения за случаи на хемолитична анемия при пациенти, които получават едновременно хидрохлоротиазид и метилдопа.

Йодни контрастни средства



В случай на диуретик-индуцирана дехидратация е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодния продукт. Пациентите трябва да се рехидратират преди приложение на йодни контрастни вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

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

Епидемиологичните проучвания по отношение тератогенния риск след експозиция на ACE-инхибитори през първия триместър на бременността не са показателни; все пак не може да бъде изключено леко повишаване на риска. Тъй като все още няма събрани контролирани епидемиологични данни за риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА), възможно е подобен риск да съществува и за тази група лекарствени продукти. Освен ако продължаващото лечение с АПРА не се счита за изключително необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се премине на алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с АПРА през втория и третия триместър от бременността предизвиква фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, ретардация на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

При контакт с АПРА по време на втория и третия триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепните кости.

Новородените, чиито майки са приемали АПРА трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Няма достатъчно данни за употребата на хидрохлоротиазид при бременни жени, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър на бременността може да компрометира фетоплацентарното кръвообращение и да доведе до ефекти при фетуса и новороденото като иктер, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене

Липсва информация за употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. По тази причина употребата на валсартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на кърмене. За предпочитане е използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на валсартан/хидрохлоротиазид върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране на МПС или управление на машини трябва да се има предвид, че понякога може да настъпят световъртеж или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите реакции докладвани по време на клинични проучвания и лабораторните резултати, наблюдавани по-често при валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид спрямо плацебо и получени от индивидуални постмаркетингови съобщения, са представени по-долу съобразно системо-органи класове. Нежелани реакции, за които е известно, че са характерни за всеки един от компонентите давани самостоятелно, но които не са били наблюдавани по време на клинични проучвания може да се появят по време на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции са групирани по честота, първо най-често наблюдаваните като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести Дехидратация

Нарушения на нервната система

Много редки Замаяност

Нечести Парестезия

С неизвестна честота Синкоп

Нарушения на окото

Нечести Замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести Тинитус

Съдови нарушения

Нечести Хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести Кашлица

С неизвестна честота Некардиогенен белодробен оток

Стомашно-чревни нарушения

Много редки Диария

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести Миалгия

Много редки Артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота Нарушена бъбречна функция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести Отпадналост

Изследвания

С неизвестна честота Повишени стойности на серумната пикочна киселина, серумния билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, повишени нива на уреята, неутропения

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции съобщени за всяка от отделните съставки, може да бъдат потенциално нежелани реакции на валсартан/хидрохлоротиазид дори да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания или по време на постмаркетинговия период.

Таблица 2. Честота на нежеланите реакции при валсартан



Редки	Зрителни увреждания
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Загуба на апетит, леко гадене и повръщане
Редки	Запек, стомашно-чревен дискомфорт, диария
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза или жълтеница
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречно заболяване, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Чести	Уртикария и други форми на обрив
Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожен лупус еритематодес подобни реакции, реактивация на кожен лупус еритематодес
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота	Пирексия, астения
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Импотентност

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. В допълнение, при предозиране с хидрохлоротиазидната съставка може да възникнат следните признаци и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитен дисбаланс свързан със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на поглъщане и типа и тежестта на симптомите като стабилизация на циркулацията е от основно значение.

При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и спешно да се приложат водни и соли добавки.



Валсартан не може да се елиминира чрез хемодиализа, тъй като в голяма степен се свързва с плазмените протеини, но клирънс на хидрохлоротиазид може да се постигне посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, антагонисти на ангиотензин II, валсартан и диуретици

АТС код: C09DA03

Валсартан/хидрохлоротиазид

В двойно сляпо, рандомизирано, активно контролирано проучване при пациенти непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg), в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлоротиазид 25 mg (6,8/5,7 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН < 90 mmHg или понижение \geq 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (60%), в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (25%) и хидрохлоротиазид 25 mg (27%).

В двойно сляпо, рандомизирано, активно контролирано проучване при пациенти непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 80 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg), в сравнение с валсартан 80 mg (3,9/5,1 mmHg) и валсартан 160 mg (6,5/6,2 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН < 90 mmHg или понижаване \geq 10 mmHg, е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (51%), в сравнение с валсартан 80 mg (36%) и валсартан 160 mg (37%).

В двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg), в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и отделните съставки хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) и валсартан 80 mg (8,8/8,6 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН BP < 90 mmHg или понижаване \geq 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (64%), в сравнение с плацебо (29%) и хидрохлоротиазид (41%).

В контролирани клинични проучвания с валсартан+хидрохлоротиазид се наблюдава дозозависимо понижаване на нивата на серумния калий. Понижението в нивата на серумния калий е по-често при пациентите, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези, приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид, калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващият ефект на валсартан.

На този етап не са известни ползите от комбинацията на валсартан с хидрохлоротиазид в отношение на сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост.

Епидемиологични проучвания са показали, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и заболеваемост.



Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (AT II) антагонист. Той действа селективно върху AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на AT1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT1 рецептора, отколкото към AT2 рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

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

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 на 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, максимално понижаване на артериалното налягане при всяка една от дозите се постига в рамките на 2-4 седмици и се задържа в хода на дългосрочна терапия. Значимо допълнително понижаване на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното прекратяване 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 $\mu\text{g}/\text{min}$; амлодипин: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). След 24 седмици UAE е намалена ($p < 0,001$) с 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване в двете групи. Проучването DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Пациентите са рандомизирани 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% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими редукции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Хидрохлоротиазид



Мястото на действие на тиазидните диуретици са предимно дисталните извити бъбречни тубули. Установено е, че в бъбречната кора са разположени рецептори с висок афинитет, които са основно място за свързване за тиазидните диуретици и инхибират транспорта на натриев хлорид в дисталните извити тубули. Механизмът на действие на тиазидните диуретици се осъществява посредством инхибиране на Na^+Cl^- транспорт, вероятно чрез конкуриране за мястото на Cl^- , като по този начин се променя механизма на електролитната реабсорбция: директно повишават натриевата и хлоридна екскреция в приблизително еднаква степен и индиректно, като намаляват обема на плазмата с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загубата на калий с урината и понижават серумния калий. Връзката ренин-алдостерон е медирана от ангиотензин II така, че с едновременното приложение на валсартан редуцията на серумния калий е по-слабо изразена от наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид намалява с около 30%, когато се прилага заедно с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително от едновременното му приложение с хидрохлоротиазид. Това наблюдавано взаимодействие няма ефект върху комбинираната употреба на валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични изпитвания са показали изразен антихипертензивен ефект по-силен от този, получаван при самостоятелно прилагане на двете активни вещества или плацебо.

Валсартан

Абсорбция

След перорално приложение на валсартан самостоятелно, пиковите плазмени концентрации на валсартан се постигат в рамките на 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност за валсартан е 23%. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки, че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след хранене и на гладно. Това понижаване на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

Разпределение

Обемът на разпределение на валсартан при състояние на насищане след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (94-97%), главно със серумния албумин.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция



Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорално приложение е бърза (T_{max} е около 2 часа). Покачването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Влиянието на храненето на абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такова, е с малко клинично значение. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорален прием е 70%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg.

Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 1,8 пъти повече, отколкото в плазмата.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира основно непроменен. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с полуживот средно от 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно дозиране и натрупването е минимално при прием веднъж дневно. Повече от 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст е била наблюдавана в известна степен по-висока експозиция на валсартан; все пак не е ясно дали това има клинично значение. Ограничени данни показват, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се понижава както при здрави, така и при пациенти в старческа възраст с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При пациенти със скорост на гломерулната филтрация (GFR) от 30 до 70 ml/min, в препоръчаната доза валсартан/хидрохлоротиазид не се налага адаптиране на дозата.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) и такива на диализа, няма данни за валсартан/хидрохлоротиазид. Валсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не се отстранява при диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен посредством диализа.

При наличие на бъбречна дисфункция, средният плазмен пик и AUC стойности на хидрохлоротиазид се увеличават и скоростта на отделяне на урина намалява. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава 3-кратно увеличение на AUC стойностите на хидрохлоротиазид. При пациенти с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC стойностите. Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично проучване при пациенти с лека (n=6) до умерено тежка (n=5) чернодробна дисфункция, експозицията на валсартан е била повишена приблизително двукратно в сравнение със здрави доброволци (вж. точки 4.2 и 4.4).

Няма данни за употребата на валсартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Чернодробно заболяване не повлиява значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид след перорално приложение е била проучвана при плъхове и мармозети (маймуни) в проучвания продължаващи до 6 месеца. Не са установени факти, които биха изключили употребата в терапевтични дози при хора.

Породените от комбинацията промени в проучванията за хронична токсичност, най-вероятно са причинени от валсартан. Токсикологичният прицелен орган са били бъбреците като реакцията е била по-подчертана при мармозетите, отколкото при плъхове. Комбинацията е причинила бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, повишаване на плазмената урея, плазмения креатинин и серумния калий, увеличаване обема на урината и съдържанието на електролити в урината от 30 mg/kg дневно валсартан + 9 mg/kg дневно хидрохлоротиазид при плъхове и 10+3 mg/kg дневно при мармозети), вероятно по механизма на нарушена бъбречна хемодинамика. При плъхове тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозети тези дози съответстват на 0,3 и 1,2 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg.)

Високите дози от комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид водят до понижаване на еритроцитните индекси (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит от 100+31 mg/kg дневно при плъхове и 30+9 mg/kg дневно при мармозети). При плъхове тези дози съответстват на 3,0 и 12 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозети тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg.)

Гореспоменатите ефекти изглежда са вследствие на фармакологичните ефекти на високи дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираното инхибиране на освобождаване на ренин, със стимулиране на ренин-продуциращите клетки) и се наблюдават и при ACE-инхибиторите. Тези находки очевидно нямат значение при употреба на терапевтични дози валсартан при хора.

Комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид не е била изследвана за мутагенност, хромозомни аномалии или канцерогенност, тъй като няма доказателства за взаимодействие между двете вещества. Все пак тези тестове са били провеждани отделно с валсартан и хидрохлоротиазид, и не са дали доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или канцерогенност.

Приложението на валсартан (600 mg/kg дневно) на плъхове през последните дни от бременността и по време на кърмене е довело до по-кратка преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора, на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg). При прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци се наблюдават сходни находки. В проучванията за ембриофетално развитие (Фаза II), липсват доказателства за тератогенност при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци, въпреки това е била наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката



Силициев диоксид колоиден, безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Макрогол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Сънсет жълто FCF (E110)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PE/PVdC-алуминиеви блистери
Опаковки: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 280 таблетки. Болнични опаковки: 30, 50, 56 x 1, 98 x 1 и 280 x 1 таблетка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
1124 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-4618
Рег. № 20090137



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

08 април 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА