

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Валстор 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Co-Valstor 160 mg/12,5 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Ко-Валстор 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки са червени, продълговати и изпъкнали с делителна черта от едната страна.

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

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Ко-Валстор фиксирана дозова комбинация е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчаната доза Ко-Валстор 160 mg/12,5 mg е една филмирана таблетка дневно.

Препоръчва се индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. При всеки случай на повишаване на дозата е необходимо да се извършва покачващото титриране на дозата на отделните компоненти, за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции.

Когато е уместно от клинична гледна точка, би могло да се премине директно 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 е спазено препоръчаното титриране на дозите на отделните компоненти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

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

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20110408

Разрешение № 11-34587/31-08-2016

Одобрение № .....



## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR)  $\geq 30$  ml/min). Поради хидрохлоротиазидната компонента Ко-Валстор е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) и анурия (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Едновременната употреба на валсартан с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точка 4.3).

### *Захарен диабет*

Едновременната употреба на валсартан с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет (вж. точка 4.3).

### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (вж. точка 4.4). Не е установена препоръчителна доза за хидрохлоротиазид при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Поради наличието на валсартан, Ко-Валстор 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*

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

### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата на Ко-Валстор при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

## Начин на приложение

Ко-Валстор може да се приема със или без храна и трябва да се приема с вода.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, други сулфонамидни производни или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (точки 4.4 и 4.6);
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия;

Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия. Едновременната употреба на Ко-Валстор с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (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**

#### Промени в нивата на 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 т.н.), не се препоръчва. Трябва да се провежда подходящо мониториране на стойностите на калия.

##### *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, получаващи диуретично лечение, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

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

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за поява на клинични признаци на воден или електролитен дисбаланс.

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

#### Стеноза на бъбречна артерия

Ко-Валстор не трябва да се прилага за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти е възможно повишаване на стойностите на серумните нива на урея и креатинин.

#### Първичен хипералдостеронизъм

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

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

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

#### Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс  $GFR \geq 30 \text{ ml/min}$  (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калий, креатинин и пикочна киселина при прилагане на Ко-Валстор при пациенти с бъбречно увреждане.

#### Бъбречна трансплантация

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

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Ко-Валстор трябва да се употребява с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да предизвика чернодробна кома.

#### Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са докладвани случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика. Някои от тези пациенти са изживявали преди това ангиоедем от други лекарства, включително ACE-инхибитори. При възникване на ангиоедем, приемът на Ко-Валстор трябва да се преустанови незабавно и да не се прилага повторно (вж. точка 4.8).



### Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

### Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Тиазидните диуретици могат 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 провеждането на изследвания на паратиреоидните функции.

### Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако реакцията на фоточувствителност възникне в хода на лечението, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

### Бременност

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

### Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II-рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

### Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, се свързва с идиосинкратични реакции 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 часа до седмица от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението.

Терапията с хидрохлоротиазид трябва да се прекрати възможно най-бързо. 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 предишно лечение със сулфонамиди или алергия към пеницилин.

### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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

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

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



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

### Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

#### Не се препоръчва едновременна употреба

##### Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба на литий с АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Тъй като тиазидните диуретици намаляват бъбречния клирънс на литий, се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен допълнително с Ко-Валстор. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

#### Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

##### Други антихипертензивни агенти

Ко-Валстор може да повиши ефикасността на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. гванетидин, метилдопа, вазодилататори, АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), бета-блокери, калциеви антагонисти) и директни ренинови инхибитори (ДРИ).

##### Пресорни амини (напр. норадреналин, 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 COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина >3 g/дневно и неселективни НСПВС

НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II-рецепторните антагонисти, така и на хидрохлоротиазида при едновременно приложение. Освен това, едновременното прилагане на Ко-Валстор 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

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) с АРБ, АСЕ-инхибитори или алискирен

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

#### Не се препоръчва едновременна употреба

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

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

##### 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. рифампицин, циклоспорин) или на ефлукс-транспортерите (напр. ритонавир) може да повишат системната експозиция на валсартан. Необходими са подходящи грижи при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства.



### *Липса на взаимодействия*

При 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 могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Ко-Валстор (вж. "Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид").

### Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

#### *Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба*

*Лекарствени продукти, които оказват влияние върху стойностите на калий в серума*  
Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазида може да се повиши при едновременното приложение на калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ.

Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията хидрохлоротиазид/валсартан, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калий в серума (вж. точка 4.4)

#### *Лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes*

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол);
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксазин, терфенадин, винкамин i.v.).

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes.

#### *Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрий*

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

#### *Дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).

#### *Калциеви соли и витамин D*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций.

Едновременното приложение на тиазиден тип диуретици с калциеви соли може да доведе до хиперкалциемия при пациенти, предразположени към хиперкалциемия (напр. хиперпаратиреоидизъм, злокачествени образувания или витамин D-медирирани състояния) чрез увеличаване 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 diaзоксид*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери могат да повишат хипергликемичния ефект на diaзоксид. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на diaзоксид.

### *Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)*

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните средства, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

### *Антихолинергични лекарствени препарати и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. От друга страна се очаква, че прокинетиците лекарства, като цизаприд да понижат бионаличността на тиазидните диуретици.

### *Амантадин*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени 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. Обаче, 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.

### *Цитотоксични лекарствени продукти*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

### *Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)*

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетно-мускулни релаксанти, като производните на кураре.

### *Циклоспорин*

Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.

### *Алкохол, барбитурати или наркотични вещества*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици със субстанции, 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*

Има изолирани съобщения за случаи на хемолитична анемия при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.





### Карбамазепин

Пациентите, приемащи хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепин, могат да развият хипонатриемия. Поради тази причина такива пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от хипонатриемични реакции и да бъдат внимателно проследявани.

### 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 прилагането на йодни контрастни вещества.

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

### Бременност

#### Валсартан

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ), подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с АРБ се преценява като много важна, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АРБ по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

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

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

### Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

### Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. Поради тази причина не се препоръчва прием на Ко-Валстор по време на кърмене. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите на Ко-Валстор върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност или умора.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и лабораторни находки, настъпващи по-често при валсартан плюс хидрохлоротиазид спрямо плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период, са представени по-долу по системо-органични класове. В хода на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид могат да възникнат нежелани реакции, за които се знае, че настъпват при прилагане на отделните съставки самостоятелно, но които не са наблюдавани при клиничните проучвания.

Нежеланите реакции са подредени по честота, най-честите са първи, съгласно 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Нечести	Дехидратация
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много редки	Замаяност
Нечести	Парестезии
С неизвестна честота	Синкоп
<b>Нарушения на очите</b>	
Нечести	Замъгляване на зрението
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Тинитус
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	Хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести	Кашлица
С неизвестна честота	Некардиогенен белодробен оток
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много редки	Диария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести	Миалгия
Много редки	Артралгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
С неизвестна честота	Нарушена бъбречна функция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести	Умора
<b>Изследвания</b>	
С неизвестна честота	Повишаване на серумните нива на пикочна киселина, билирубин и креатинин в серума, хипокалиемия, хипонатриемия, повишаване на азота в кръвта, неутропения.

#### Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на Ко-Валстор, дори да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания или по време на постмаркетинговия период.



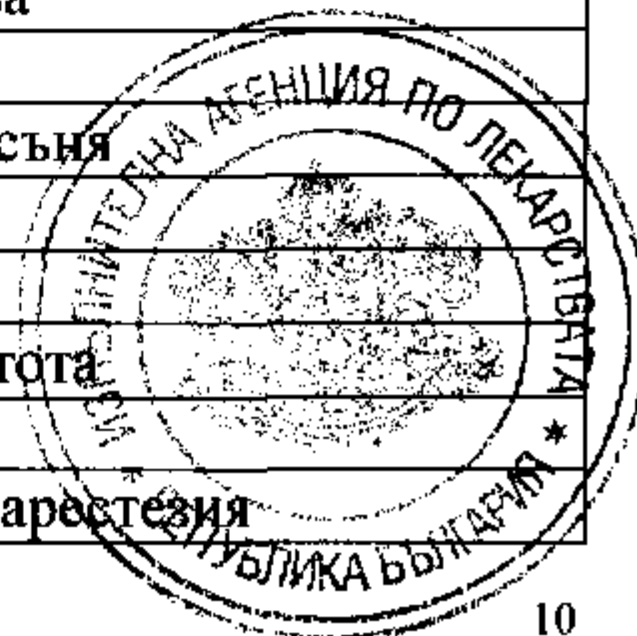
Таблица 2. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност/алергия, включително серумна болест
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
С неизвестна честота	Повишаване на серумния калий, хипонатриемия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Световъртеж
<b>Съдови нарушения</b>	
С неизвестна честота	Васкулит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	Коремна болка
<b>Хепато-биларни нарушения</b>	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Ангиоедем, булозен дерматит, обрив, сърбеж
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции при хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се предписва широко от много години, често в дози, по-високи от дозата, прилагана при Ко-Валстор. Следните нежелани реакции са били съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, като монотерапия:

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, костно-мозъчна недостатъчност
С неизвестна честота	Апластична анемия
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести	Хипокалиемия, повишено ниво на липиди в кръвта (основно при високи дози)
Чести	Хипонатриемия, хипомагниемия, хиперурикемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия и влошаване на диабетното метаболитно състояние
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
<b>Психични нарушения</b>	
Редки	Депресия, нарушения на съня
<b>Нарушения на очите</b>	
Редки	Зрителни увреждания
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Редки	Главоболие, замайване, парестезия



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

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

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

#### **Контакти:**

Изпълнителна агенция по лекарствата.

#### **България**

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +35 928903417

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

#### **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 могат 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 прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите, стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенна важност. В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се започне вливане на обемозаместващи и солеви разтвори.

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа поради стабилното му свързване с плазмените протеини, от друга страна с диализа може да се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Ангиотензин II-рецепторни антагонисти и диуретици, валсартан и диуретици; *АТС код:* C09DA 03.

#### Валсартан/хидрохлоротиазид

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава значително по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (АН < 140/90 mmHg или понижение на СААН  $\geq$  20 mmHg или понижение на ДАН  $\geq$  10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 160 mg, се наблюдава значително по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в понижението на АН между дозите от 160/25 mg и 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. 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 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%) в сравнение с валсартан 160 mg (49%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (12,7/9,3 mmHg) и валсартан 160 mg (12,1/9,4 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 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо (29%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид 25 mg (54%) и валсартан 160 mg (59%).

В контролирани клинични проучвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава дозозависимо понижение 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 по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост.

Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост.

### Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (AT II) антагонист. Той действа селективно върху AT<sub>1</sub>-рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT<sub>1</sub>-рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT<sub>2</sub>-рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на AT<sub>1</sub>-рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT<sub>1</sub>-рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT<sub>1</sub>-рецептора, отколкото към AT<sub>2</sub>-рецептора. 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.

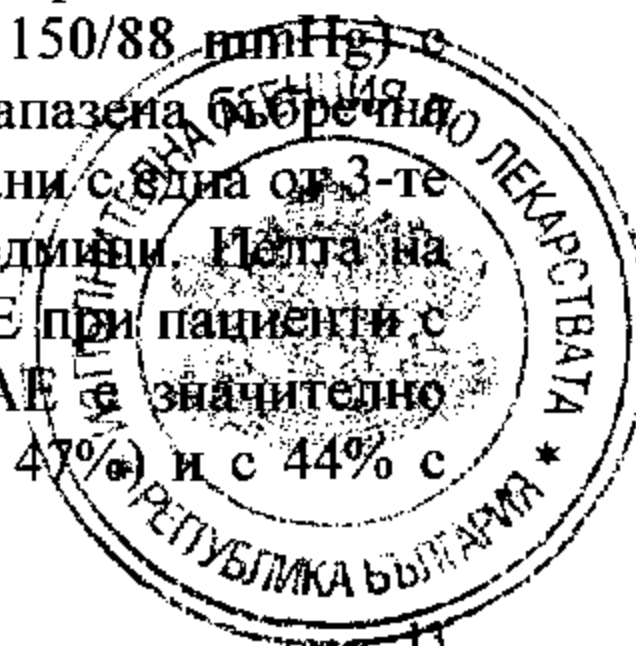
Валсартан не инхибира ACE (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху ACE и не засилват действието на брадикинин или субстанция P, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични 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 лицата, лекувани 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 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 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин < 120 µmol/l). След 24 седмици UAE е намалена ( $p < 0,001$ ) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване на артериалното налягане в двете групи.

Проучването Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН = 150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност = 102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин = 80 µmol/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 редуции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

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

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

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки

) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен 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 съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

### Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl<sup>-</sup>, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазменния обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременно прилагане с валсартан редуцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид е намалена с около 30% при едновременно прилагане с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително при едновременно прилагане с хидрохлоротиазид. Наблюдаваното взаимодействие не оказва влияние при употреба на комбинацията валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични проучвания са показали явен антихипертензивен ефект, по-голям от постигнатия при активните вещества, приложени поотделно или при плацебо.





## Валсартан

### Абсорбция

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност 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 нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### 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 l/час и неговият бъбречен клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

## Хидрохлоротиазид

### Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ( $t_{max}$  около 2 ч). 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 малко и без 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 3 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 някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при





пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

#### *Бъбречно увреждане*

При прилагане на препоръчаната доза на Ко-Валстор не се изисква коригиране на дозата при пациенти със скорост на гломерулна филтрация (GFR) 30-70 ml/min.

Няма данни за прилагането на Ко-Валстор при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) и при пациенти на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен чрез диализа.

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

#### *Чернодробно увреждане*

Във фармакокинетично изпитване при пациенти с лека (n = 6) до умерена (n = 5) чернодробна дисфункция експозицията на валсартан се повишава приблизително 2 пъти спрямо здрави доброволци (вж. точки 4.2 и 4.4).

Липсват данни за употребата на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3). Чернодробните заболявания не повлияват значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

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

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид след перорално приложение е изследвана при плъхове и мармозетки в проучвания, продължаващи до шест месеца. Не са установени данни, които биха могли да изключат приложението на терапевтични дози при хора.

Измененията, причинени от комбинацията в проучванията за хронична токсичност, е вероятно да са предизвикани от валсартан. Токсикологичният прицелен орган е бъбрекът, като реакцията е по-изразена при мармозетки, отколкото при плъхове. Комбинацията води до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, покачване на плазмената урея, плазмения креатинин и серумния калий, увеличаване на обема на урината и електролитите в урината от 30 mg/kg/ден валсартан + 9 mg/kg/ден хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден при мармозетки), 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/m<sup>2</sup>. При мармозетки 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/m<sup>2</sup>. (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg.)

Високи дози на комбинацията валсартан/ хидрохлоротиазид предизвикват намаляване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит от 100 + 31 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). 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/m<sup>2</sup>. При мармозетки 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/m<sup>2</sup>. (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).



При мармозетки се наблюдава увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 mg/kg/ден). Комбинацията също така води до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (при 600 + 188 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). При мармозетки дозите съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m<sup>2</sup>. При плъхове тези дози съответстват на 18 и 73 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m<sup>2</sup>. (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).

Споменатите по-горе ефекти вероятно се дължат на високите дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираната инхибиция на отделянето на ренин и стимулация на ренин-продуциращи клетки) и се срещат и при ACE-инхибиторите. Тези данни вероятно нямат практическо значение по отношение на терапевтичното приложение на валсартан при хора.

Комбинацията валсартан/ хидрохлоротиазид не е проучвана за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност, тъй като липсват доказателства за взаимодействие между двете субстанции. Независимо че тестовете са провеждани поотделно за валсартан и хидрохлоротиазид, не са установени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/ kg /ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на 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/m<sup>2</sup> (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:

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие, червено:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Талк

Макрогол (ПЕГ 8000)

Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години



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

Да се съхранява при температура под 30 °С. Да се съхранява в оригинална опаковка.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките са опаковани в РСТFE/LHD/Al блистер.  
Всяка опаковка съдържа 30 таблетки.

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

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

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

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул.“Г.М.Димитров” № 1, гр. София 1172, България  
тел.: + 359 2 962 54 54  
факс: + 359 2 9603 703  
email: [info@tchaikapharma.com](mailto:info@tchaikapharma.com)

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

Рег.номер: 20110408

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

05.07.2011 г.

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

Юни, 2016

