

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валтензин Плюс 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Valtensin Plus 320 mg/12,5 mg film-coated tablets

Валтензин Плюс 320 mg/25 mg филмирани таблетки
Valtensin Plus 320 mg/25 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110396 / 97
Разрешение №	11-03-2025
BG/MA/MP	68111-2
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 320 mg валсартан (*valsartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Всяка таблетка съдържа 320 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Валтензин Плюс 320 mg/12,5 mg съдържа 156,38 mg лактоза монохидрат и 1,01 mg лецитин (съдържа соево масло).

Всяка филмирана таблетка Валтензин Плюс 320 mg/25 mg съдържа 143,88 mg лактоза монохидрат и 1,01 mg лецитин (съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Валтензин Плюс 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки: розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери 18,9 x 7,5 mm, маркирани с 'V' от едната страна и 'H' от другата.

Валтензин Плюс 320 mg/25 mg филмирани таблетки: жълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери 18,9 x 7,5 mm, делителна черта от едната страна и странични черти, маркирани с 'V' от едната страна и 'H' от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Валтензин Плюс фиксирана дозова комбинация е показан при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Валтензин Плюс е една филмирана таблетка Валтензин Плюс 320 mg/12,5 mg или Валтензин Плюс 320 mg/25 mg веднъж дневно. Препоръчва се филмиране на дозите на отделните компоненти. При всеки случай, повишаването на дозата на отделните



компоненти трябва да се проследи до следващата доза, за да се намали риска от хипотония и други нежелани лекарствени реакции.

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

Клиничният отговор спрямо Валтензин Плюс трябва да се оцени след започване на лечението и ако не се постигне контрол на кръвното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максимална доза 320 mg/25 mg Валтензин Плюс.

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен в рамките на 2 седмици.

При повечето пациенти, максимални ефекти се наблюдават в рамките на 4 седмици. Въпреки това, при някои пациенти, може да е необходимо лечение от 4-8 седмици. Това трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

Ако не се наблюдава съответният ефект с Валтензин Плюс 320 mg/25 mg след 8 седмици, трябва да се обмисли лечение с допълнителен или алтернативен антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) ≥ 30 ml/min). Поради хидрохлоротиазидната компонента, Валтензин Плюс 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 чернодробно увреждане без холестаза, дозата валсартан не трябва да превишава 80 mg (вж. точка 4.4). При пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения не се изисква коригиране на дозата хидрохлоротиазид. Поради съдържанието на валсартан Валтензин Плюс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с билиарна цироза и холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Валтензин Плюс не се препоръчва за употреба при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Валтензин Плюс може да се приема със или без храна и трябва да се приема с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към други сулфонамид-производни лекарствени продукти или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместри 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.
- Едновременно употреба на Валтензин Плюс с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в нивата на серумните електролити

Валсартан

Не се препоръчва едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други средства, които могат да повишат стойностите на калий (хепарин и др.). Уместно е да се мониторира стойностите на калия.

Хидрохлоротиазид

При лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за случаи на хипокалиемия. Препоръчва се често мониториране на стойностите 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 на лечение с диуретици, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити на подходящи интервали от време.

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, приемащи високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапия с валсартан/хидрохлоротиазид може да настъпи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с Валтензин Плюс.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, при които е налице стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

При оценка на пациентите със сърдечна недостатъчност или след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да се оценява бъбречната функция. При пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност употребата на валсартан/хидрохлоротиазид не е проучвана. Следователно, не може да се изключи, че поради потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, приложението на валсартан/хидрохлоротиазид може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция. Валтензин Плюс не трябва да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречна артерия

Валтензин Плюс не трябва да се прилага за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти е възможно стойностите на уреята в кръвта и на серумния креатинин да се повишат.

Първичен хипералдостеронизъм

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



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

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2). При прилагане на Валтензин Плюс при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично мониториране на стойностите на серумния калий, креатинин и на пикочната киселина.

Бъбречна трансплантация

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

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, Валтензин Плюс трябва да се използва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2). Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени във водния или електролитен баланс могат да предизвикат чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са наблюдавани ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика; при някои от тези пациенти ангиоедем е наблюдаван преди това след прием на други лекарства, включително АСЕ-инхибитори. При пациенти, които развият ангиоедем употребата на Валтензин Плюс трябва да се преустанови незабавно и Валтензин Плюс не трябва да се прилага отново (вж. точка 4.8).

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти включително валсартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с валсартан/хидрохлоротиазид трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Системен лупус еритематозус

Има съобщения, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, обострят или активират системен лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да променят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на пероралните хипогликемични средства.

Тиазидите могат да понижат екскреция на калций в урината и да доведат до преходно леко повишаване на нивата на серумния калций при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждането на изследвания за паратиреоидната функция.

Фоточувствителност

Има съобщения за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако в хода на лечението възникне реакция на фоточувствителност,



препоръчва спиране на лечението. Ако е необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Бременност

По време на бременност не трябва да започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs). Пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно лечение с антихипертензивни средства с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти не е крайно необходимо. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти трябва да се спре незабавно, и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестващи прояви на свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни антагонисти. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия и астма.

Хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид и може да предизвика идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лекарствената терапия. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.

Основното лечение е да се прекрати употребата на хидрохлоротиазид възможно най-бързо. Може да се наложи медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рискови фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да бъдат анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

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

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

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

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

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчения в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване. Препоръчва се потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Препоръчва се



на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Валтензин Плюс и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Лецитин

Този лекарствен продукт не трябва да се използва, ако пациентът е алергичен към фъстъци или соя (вж. точка 4.3).

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

Съобщавани са случаи на обратимо повишаване на серумните концентрации и токсичността на литий при едновременна употреба на литий с АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Тъй като бъбречният клирънс на лития се редуцира от тиазидите, рискът от литиева токсичност може да се увеличи допълнително с Валтензин Плюс. Ако се прецени, че комбинацията е необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на литий.

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

Други антихипертензивни средства

Валтензин Плюс може да повиши ефикасността на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. гванидин, метилдопа, вазодилатори, ACEIs, ARBs, бета-блокери, калциеви антагонисти и директни инхибитори на ренина (DRIs)).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини. Клиничното значение на този ефект е неясно и е недостатъчно за да се изключи употребата им.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни ЦОХ инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/дневно), и неселективни НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти и на хидрохлоротиазид при едновременно приложение. Освен това комбинираната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Ето защо се препоръчва



проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), с ARBs, ACEI или алискирен

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

Не се препоръчва едновременна употреба

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

Препоръчва се проследяване плазмените нива на калий, ако се счита за необходимо приложението на лекарствен продукт, повлияващ нивата на калий, в комбинация с валсартан.

Транспортери

In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на транспортера за чернодробно захващане OATP1B1/OATP1B3 и на транспортера за чернодробен ефлукс - MRP2. Клиничното значение на тези данни не е известно. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на транспортерите за ефлукс (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. При започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства се изискват подходящи интензивни грижи.

Няма взаимодействие

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан, не са установени клинично значими взаимодействия с валсартан или някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Валтензин Плюс (вж. взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид).

Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Едновременна употреба, изискваща повишено внимание

Лекарствени продукти, оказващи влияние върху серумните нива на калий

Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид може да се повиши при едновременната употреба на калиуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, 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 концентрации на калия (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes

Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание, когато е в комбинация с лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes, по-специално клас Ia и клас III антиаритмици и някои антипсихотици.

Лекарствени продукти, оказващи влияние върху серумните стойности на калий

Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се засили при едновременно приложение на лекарства, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици и др. При продължително приложение на тези лекарства се изисква повишено внимание.



Дигиталисови гликозиди

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

Калциеви соли и витамин D

Приложението на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение на тиазидни диуретици с калциеви соли може да причини хиперкалциемия при предразположени към хиперкалциемия пациенти (напр. с хиперпаратиреоидизъм, малигнени заболявания или витамин D опосредствани състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

Антидиабетни средства (перорални средства и инсулин)

Тиазидните диуретици могат да променят поносимостта към глюкоза. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетния лекарствен продукт.

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

Бета-блокери и диазоксид

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид с бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид могат да усилят хипергликемичния ефект на диазоксид.

Лекарствени продукти, използвани в лечението на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните средства, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши стойностите на пикочна киселина в серума. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, оказващи влияние върху стомашния мотилитет

Бионаличността на диуретиците от тиазиден тип може да се увеличи от антихолинергични лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден), очевидно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и скоростта на изпразване на стомаха. От друга страна, се очаква, че прокинетици лекарства, като цизаприд могат да понижат бионаличността на тиазидните диуретици.

Амантадин

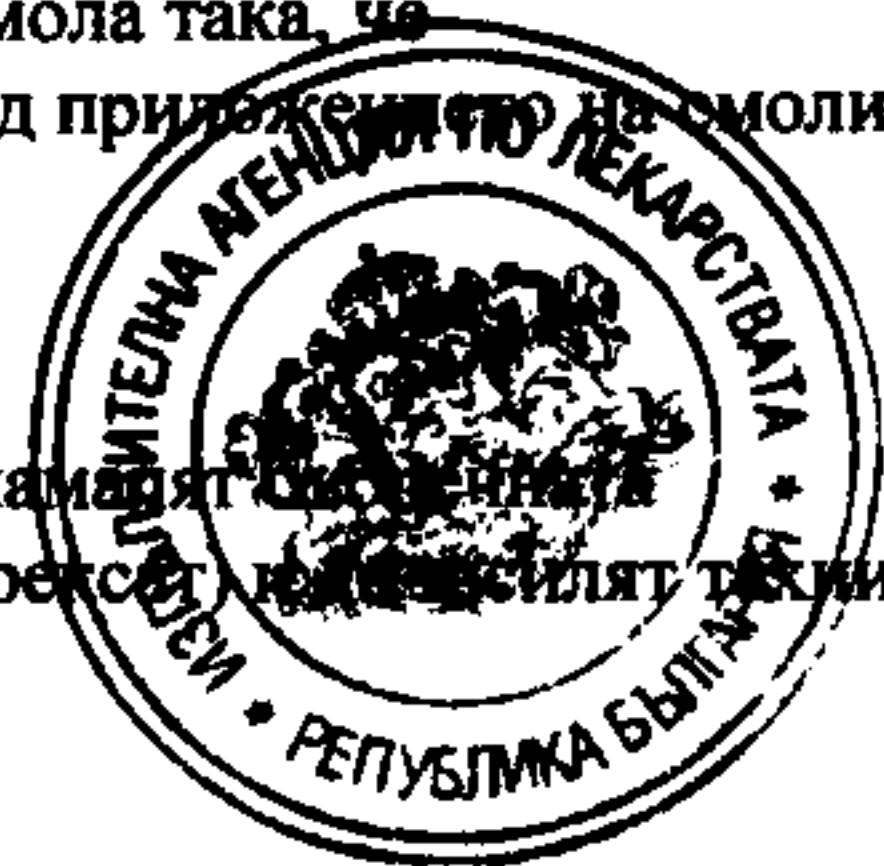
Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Йоннообменни смоли

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин и колестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Обаче, разпределянето на дозата хидрохлоротиазид и смола така, че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на смолите, може да минимизира взаимодействието.

Цитотоксични лекарствени продукти

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят екскрецията на цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат), което усилива техните миелосупресивни ефекти.



Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на миорелаксанти, като производните на кураре.

Циклоспорин

Едновременното приложение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.

Алкохол, барбитурати или наркотични вещества

Едновременното приложение на тиазидни диуретици с лекарствени вещества, които имат хипотензивно действие (напр. като понижават действието на симпатиковата централна нервна система или чрез директно вазодилатиращо действие) може да потенцира поява на ортостатична хипотония.

Метилдопа

Има изолирани съобщения за случаи на хемолитична анемия при пациенти, приемащи едновременно метилдопа и хидрохлоротиазид.

Йод-контрастни вещества

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; въпреки това, не може да се изключи леко повишение на риска. Няма контролирани епидемиологични данни за риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове може да съществуват за този клас лекарства. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти не е наложително, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторните антагонисти трябва бъде спряно незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър на бременността при хора индуцира фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидроамниоза, забавена осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

При експозицията на ангиотензин II рецепторен антагонист през втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Деца, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Изпитванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава в плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид се



предполага, че употребата му през втори и трети триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти, като иктер, електролитен дисбаланс и тромбоцитопения.

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. Ето защо, не се препоръчва употребата на Валтензин Плюс по време на кърмене. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени и недоносени бебета.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта на валсартан/хидрохлоротиазид върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, че при шофиране или работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани в клинични изпитвания и лабораторните резултати, които се наблюдават по-често с валсартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото с плацебо, както и отделните съобщения от постмаркетинговия опит са представени по-долу според системо-органната класификация. По време на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид могат да настъпят нежелани лекарствени реакции, за които е известно, че се проявяват с всяка компонента поотделно, но които не са наблюдавани в клинични изпитвания.

Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, започвайки от най-честите, като е използвана 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 (честотата не може да се определи от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са подредени по реда на намаляване на сериозността им.

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

Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Дехидратация
Нарушения на нервната система	
Нечести	Парестезия
Много редки	Замаяност
С неизвестна честота	Синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Шум в ушите
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 мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Миалгия
Много редки	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	



С неизвестна честота	Увредена бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Умора
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишени стойности на пикочна киселина, билирубин и креатинин в серума, хипокалиемия, хипонатриемия, повишаване на уреята в кръвта, неутропения

Допълнителна информация за отделните компоненти

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани с отделните компоненти, могат да бъдат нежелани реакции и при Валтензин Плюс, дори и да не са наблюдавани в клинични изпитвания или в постмаркетинговия период.

Таблица 2. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота	Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения
----------------------	---

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност/ алергични реакции, включително серумна болест
----------------------	---

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота	Повишаване на серумния калий, хипонатриемия
----------------------	---

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести	Световъртеж
---------	-------------

Съдови нарушения

С неизвестна честота	Васкулит
----------------------	----------

Стомашно-чревни нарушения

Нечести	Коремна болка
Много редки	Интестинален ангиоедем

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота	Повишени стойности на показателите на чернодробната функция
----------------------	---

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота	Ангиоедем, булозен дерматит, обрив, сърбеж
----------------------	--

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност
----------------------	-------------------------

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции с хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е широко предписван от много години, често в по-високи дози от тези, които се прилагат с Валтензин Плюс. При пациенти на монотерапия с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид са докладвани следните нежелани лекарствени реакции:

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота:	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
-----------------------	---

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, костно-мозъчна недостатъчност
С неизвестна честота	Апластична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки	Реакции на свръхчувствителност
-------------	--------------------------------

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести	Хипокалиемия, повишени стойности на липидите в кръвта (предимно при използване на по-високи дози)
-------------	---



Чести	Хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия и влошаване на диабетния метаболитен статус
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Главоболие, световъртеж, парестезия
Нарушения на очите	
Редки	Нарушение на зрението
С неизвестна честота	Хороидален излив, остра закритоъгълна глаукома, остра миопия..
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Постурална хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)
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	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност
Нарушение на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други форми на обрив
Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожни лупус еритематозус-подобни реакции, повторно активиране на кожен лупус еритематозус
	Еритема мултиформе
С неизвестна честота	
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 репродуктивната система и гърдата	
Чести	Импотентност

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Св. Кирил“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да предизвика изразена хипотония, която може да доведе до потиснато ниво на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. Освен това, поради предозиране на хидрохлоротиазидната компонента могат да настъпят следните признаци и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемиа 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, като стабилизиране на циркулаторния статус е от първостепенна важност. В случай на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и бързо да бъдат приложени мерки за водно-солево заместване. Валсартан не може да се елиминира чрез хемодиализа, поради силното му свързване с плазмените протеини, докато чрез диализа може да се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, Ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs) и диуретици, валсартан и диуретици; АТС код: C09D A03.

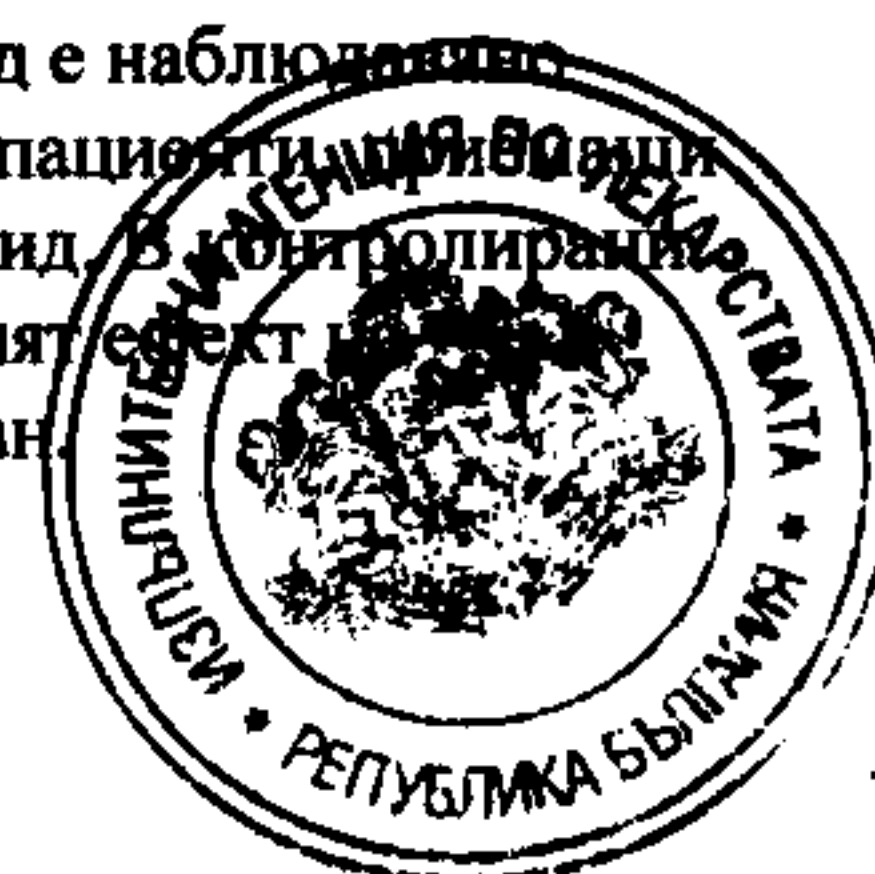
Валсартан/хидрохлоротиазид

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано изпитване при пациенти непостигнали контрол на кръвното налягане с 320 mg валсартан се наблюдава значително по-голямо средно понижаване на систолното/диастолното кръвно налягане при комбинациите валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) в сравнение с 320 mg валсартан (6,1/5,8 mmHg).

Разликата в понижаването на систолното кръвно налягане между дозите от 320/25 mg и 320/12,5 mg също достига статистическа значимост. Освен това, значително по-голям процент пациенти отговарят (диастолно кръвно налягане <90 mmHg или понижаване ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (75%) и 320/12,5 mg (69%), в сравнение с 320 mg валсартан (53%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид със съответните им компоненти, е наблюдавано значително по-голямо средно понижаване на систолното/диастолното кръвно налягане при комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg), в сравнение с плацебо (7,0/5,9 mmHg) и съответните монотерапии, напр. хидрохлоротиазид 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Освен това, значително по-голям процент пациенти отговарят (диастолно кръвно налягане <90 mmHg или понижаване ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (85%) и 320/12,5 mg (83%), в сравнение с плацебо (45%) и съответните монотерапии, напр. хидрохлоротиазид 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид 25 mg (66%), и валсартан 320 mg (69%).

При контролирани клинични изпитвания с валсартан + хидрохлоротиазид е наблюдавано дозозависимо понижаване на серумния калий. То настъпва по-често при пациенти, приемващи 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези на 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид, калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на валсартан.



Понастоящем не са известни благоприятни ефекти на валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид върху смъртността и заболяемостта от сърдечносъдови заболявания. Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечносъдова заболяемост и смъртност.

Валсартан

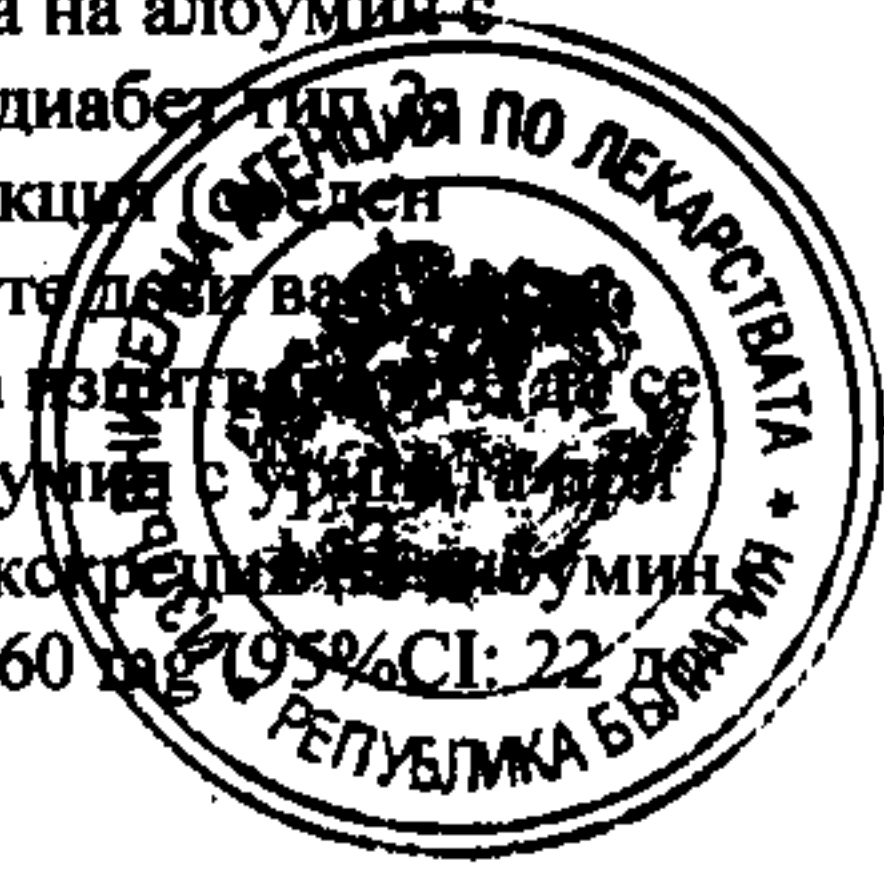
Валсартан е перорално активен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Той действа селективно на AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II вследствие на AT1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на AT1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT1 рецептора и има много по-висок (около 20 000 пъти) афинитет за 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 сърдечносъдовата регулация.

Валсартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим, известен още като кининаза II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинин. Тъй като нямат ефект върху ACE и не потенцират брадикинин или субстанция P, е малко вероятно ангиотензин II рецепторните антагонисти да предизвикват кашлица. В клинични изпитвания, където валсартан е сравняван с ACE инхибитор, честотата на суха кашлица е била значително ($P < 0,05$) по-ниска при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при тези, лекувани с ACE инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинично изпитване на пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор, 19,5% от пациентите, приемащи валсартан и 19,0% от приемащите тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от лекуваните с ACE инхибитор ($P < 0,05$).

Приложението на валсартан на пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане без повлияване на пулсовата честота. При повечето пациенти, след приложение на единична перорална доза, началото на антихипертензивния ефект настъпва в рамките на 2 часа, а пикът на понижаване на кръвното налягане се достига до 4–6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием, максимално понижаване на кръвното налягане при всяка една от дозите се постига обикновено в рамките на 2–4 седмици и се задържа по време на дългосрочна терапия. В комбинация с хидрохлоротиазид, се постига значително допълнително понижаване на кръвното налягане.

Внезапното спиране на валсартан не е свързано с ребаунд на хипертонията или с други нежелани клинични събития.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия, валсартан намалява екскрецията на албумин с урината. Изпитването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan – намаляване на микроалбуминурията с валсартан) оценява намаляването на екскрецията на албумин с урината с валсартан (80–160 mg/веднъж дневно) спрямо амлодипин (5–10 mg/веднъж дневно), 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 кръвно налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). На 24-тата седмица, екскрецията на албумин с урината 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 3% (–1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: –5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване на кръвното налягане в двете групи. Изпитването, наречено Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) (Намаляване на протеинурията с Диован) проучва ефикасността на валсартан в редуцирането на екскрецията на албумин с урината при 391 пациенти с хипертония (кръвно налягане 150/88 mmHg) с диабет тип 2 и микроалбуминурия (средно=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20–700 $\mu\text{g}/\text{min}$) и запазена бъбречна функция (серумен креатинин = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (80, 160 и 320 mg/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на изпитването е да се определи оптималната доза валсартан за редуциране на екскрецията на албумин с урината при пациенти с хипертония и диабет тип 2. На 30-тата седмица, процентът на екскреция на албумин с урината е намален значително с 36% от изходната стойност с валсартан 160 mg/ден (95% CI: 22 до 49%).



47%), и с 44% с валсартан 320 mg (95%CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значимо понижаване на екскрецията на албумин с урината при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Други: Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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

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

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

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

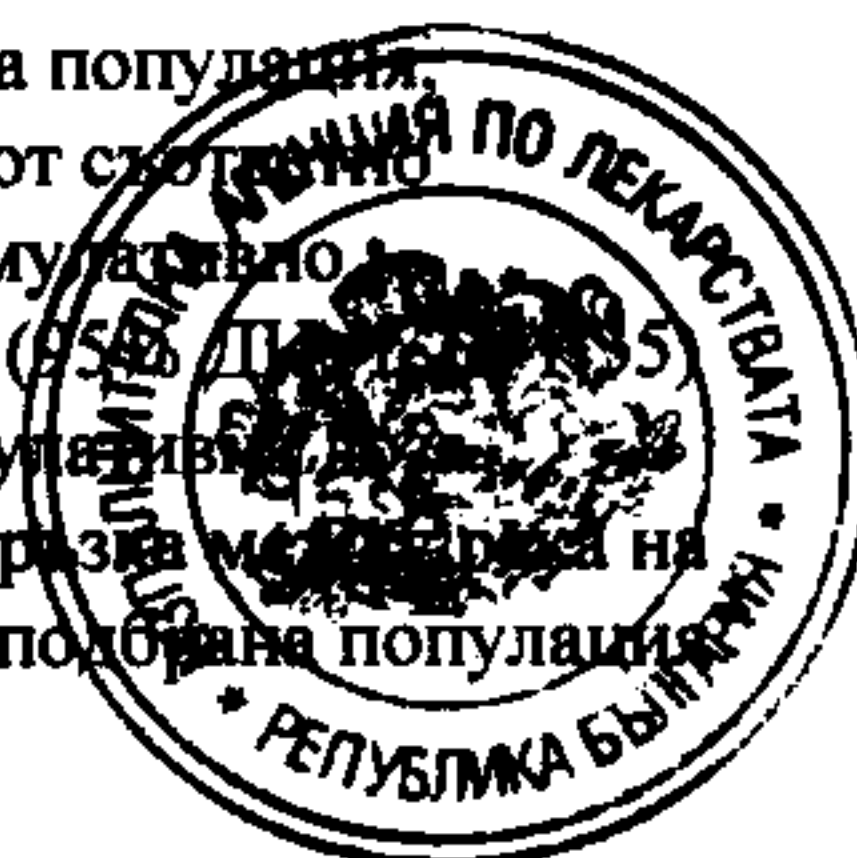
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен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

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици е главно в дисталните извити бъбречни тубули. Доказано е, че в бъбречния кортекс има рецептори с висок афинитет, които саосновно място за свързване на тиазидните диуретици и потискането на транспорта на NaCl в дисталните извити тубули. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото на свързване на Cl⁻, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлор в приблизително еднаква степен, и индиректно чрез диуретичното си действие намаляват плазмения обем с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загубата на калий с урината и понижаване на серумния калий. Ренин-алдостероновата връзка е опосредствана от ангиотензин II, така, че при едновременно приложение с валсартан, редуцирането на серумния калий е по-слабо изразено от наблюдаваното при монотерапия с хидрохлоротиазид.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригирано съотношение на шансовете (OR) 1,29 (95% ДИ: 1,05-1,58) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-реакция на отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между изложеността на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация



от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид е редуцирана с около 30%, когато се прилага заедно с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително при едновременната употреба с хидрохлоротиазид. Наблюдаваното взаимодействие няма влияние върху комбиниранията употреба на валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични изпитвания показват чист антихипертензивен ефект, по-голям от получения само с едно от двете активни вещества или с плацебо.

Валсартан

Абсорбция

След перорално приложение само на валсартан, максимални плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2–4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40%, а максималната 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 понижаване на AUC не е придружено от клинично значимо понижаване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Равновесният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, показващ, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва в голяма степен със серумните протеини (94–97%), предимно със серумния албумин.

Биотрансформация

Валсартан не се биотрансформира в голяма степен, 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 на елиминиране ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата), предимно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение, плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час, а бъбречният му клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

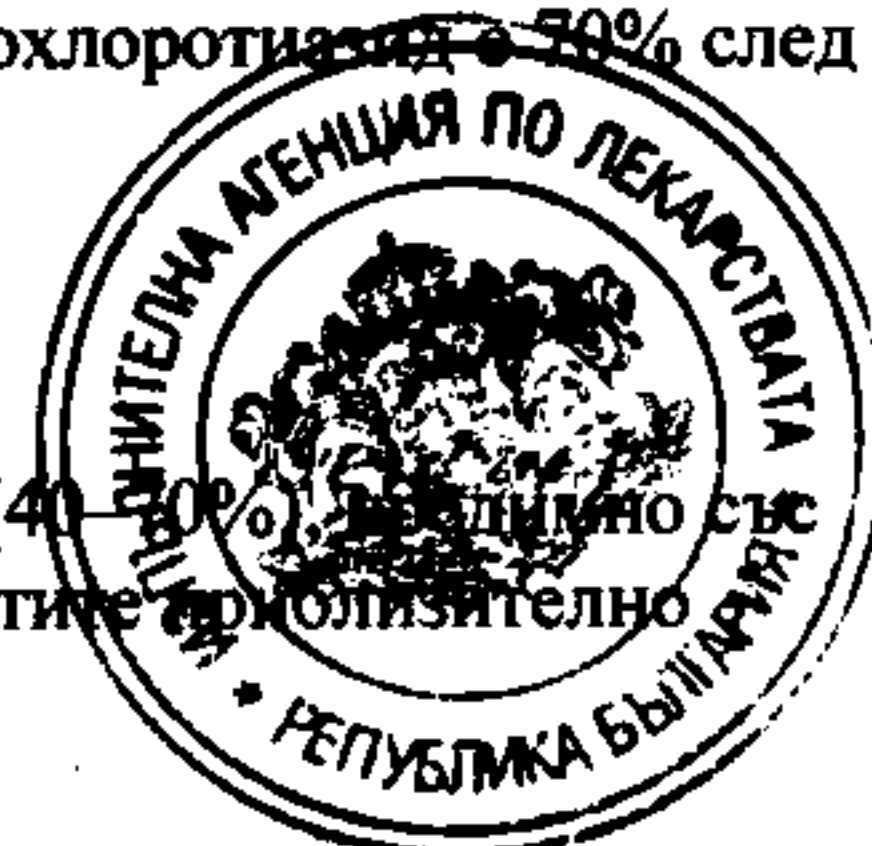
Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид, след перорален прием, е бърза (t_{max} около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и дозозависимо в терапевтичния диапазон. Влиянието на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такова, е с незначително клинично значение. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид е 70% след перорално приложение.

Разпределение

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

Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40–60%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.



Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено лекарствено вещество. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с елиминационен полуживот в терминалната елиминационна фаза средно 6 до 15 часа. Не се наблюдават промени в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно дозиране, а кумулирането е минимално, когато се прилага еднократно 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

Старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавана по-голяма системна експозиция на валсартан, отколкото при по-млади пациенти; въпреки това, не е установено, че това има някаква клинично значение.

Ограничените данни показват, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален както при здрави пациенти, така и при пациенти с хипертония в старческа възраст, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При препоръчителна доза Валтензин Плюс не са необходими корекции на дозата при пациенти със скорост на гломерулна филтрация (GFR) 30–70 ml/min.

Няма данни за Валтензин Плюс при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и пациенти на хемодиализа. Валсартан е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се отстранява при диализа, докато почистването на хидрохлоротиазид се постига чрез диализа.

При бъбречни нарушения средните максимални плазмени концентрации и стойностите на AUC на хидрохлоротиазид се повишават и скоростта на екскрецията чрез урината се понижава. При пациенти с леки до умерени бъбречни нарушения AUC на хидрохлоротиазид се повишава 3-кратно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане се наблюдава повишаване на стойностите на AUC на хидрохлоротиазид 8 пъти. Хидрохлоротиазид е противопоказан за употреба 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 два 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 проучена 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 изпитванията за хроничната токсичност, са по-вероятно да са предизвикани от валсартан. Токсикологичният прицелен орган е бъбрекът, като реакцията е по-изразена при мармозетки, отколкото при плъхове. Комбинацията е токсична при бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, покачване на серумния креатинин и серумния калий, увеличаване обема на урината и електролитите от 25 до 50% ден валсартан + 9 mg/kg/ден хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден при мармозетки), вероятно чрез променена бъбречна хемодинамика. Тези дози при плъхове, съответно



представяват 0,9 и 3,5-пъти максималната препоръчителна доза при хора на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m^2 . Тези дози при мармозетки, съответно, представляват 0,3 и 1,2-пъти максималната препоръчителна доза при хора на валсартан и хидрохлоротиазид въз основа на mg/m^2 . (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 $\text{mg}/\text{ден}$ валсартан в комбинация с 25 $\text{mg}/\text{ден}$ хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg .)

Високи дози от комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид предизвикват спад в индексите на еритроцитите (еритроцити, хемоглобин, хематокрит, от 100 + 31 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ при плъхове и 30 + 9 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ при мармозетки). При плъхове тези дози съответстват на 3,0 и 12 пъти максималната препоръчителна доза при хора на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m^2 . При мармозетки тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m^2 . (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 $\text{mg}/\text{ден}$ валсартан в комбинация с 25 $\text{mg}/\text{ден}$ хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg .)

При мармозетки, е наблюдавано увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$). Комбинацията също е довела до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (при 600 + 188 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ при плъхове и от 30 + 9 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ при мармозетки). При мармозетки тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m^2 . При плъхове тези дози съответстват на 18 и 73 пъти максималната препоръчителна доза при хора на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m^2 . (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 $\text{mg}/\text{ден}$ валсартан в комбинация с 25 $\text{mg}/\text{ден}$ хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg .)

Ефектите, описани по-горе вероятно се дължат на фармакологичните ефекти на високите дози валсартан (блокада на ангиотензин II-индуцирано инхибиране на освобождаването на ренин, със стимулиране на ренин-продуциращите клетки) и се срещат също и при АСЕ 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 няма данни за взаимодействие между двете вещества. Въпреки това, тези тестове са проведени поотделно с валсартан и хидрохлоротиазид, и не са показали данни за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

При плъхове, токсичните дози на валсартан за майката (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) през последните дни от бременността и кърменето са довели до по-ниска преживяемост, по-малко наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. раздел 4.6). Тези дози при плъхове (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) са приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора, изчислени на база mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 $\text{mg}/\text{ден}$ и пациент с тегло 60 kg). Сходни резултати са наблюдавани с валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци. В изпитвания за ембриофеталното развитие (Сегмент II) с валсартан/ хидрохлоротиазид при плъхове и зайци няма данни за тератогенност; въпреки това, е наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчината токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Микrokристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Повидон K29-K32
Талк
Магнезиев стеарат



Колоиден безводен силициев диоксид

Филмово покритие

Поливинилов алкохол

Талк

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Жълт железен оксид (E172)

Лецитин (съдържа соево масло) (E322)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

PVC/PE/PVDC-Al блистери: 3 години

Полиетиленови опаковки за таблетки: 4 години

Срокът на годност след първото отваряне на опаковката за таблетки е 100 дни.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

PVC/PE/PVDC-Al блистери: Да се съхранява под 25°C.

Полиетиленови опаковки за таблетки: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC/алуминиев блистер.

Опаковка за таблетки (PE), затворена с капачка (PE) с пръстен (индикатор за отваряне на опаковката).

Видове опаковки:

Блистер: по 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 или 100 филмирани таблетки

Опаковка за таблетки: 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Валтензин Плюс 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки – рег. № 20110396



Валтензин Плюс 320 mg/25 mg филмирани таблетки – рег. № 20110397

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

Дата на първо разрешаване: 28.06.2011 г.

Дата на последно подновяване: 05.07.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

09.01.2025

