

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20090083/87
Разрешение №	BG/MA/MP - 68109-10 11-03-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валтензин Плюс 160 mg /12,5 mg филмирани таблетки
Valtensin Plus 160 mg /12,5 mg film-coated tablets

Валтензин Плюс 160 mg /25 mg филмирани таблетки
Valtensin Plus 160 mg /25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валтензин Плюс 160 mg/12,5 g

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

Валтензин Плюс 160 mg /25 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Валтензин Плюс 160 mg /12,5 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 71,94 mg лактоза монохидрат и 0,50 mg лецитин (съдържа соево масло) и 0,56 mg жълт оцветител (E110).

Валтензин Плюс 160 mg /25 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 59,44 mg лактоза монохидрат и 0,50 mg лецитин (съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Валтензин Плюс 160 mg/12,5 mg: червени, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки, 15 x 6 mm, с надпис "V" от едната страна и "H" от другата.

Валтензин Плюс 160 mg/25 mg: оранжеви, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки, 15 x 6 mm, с надпис "V" от едната страна и "H" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

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



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на Валтензин Плюс X mg/Y mg е една филмирана таблетка веднъж дневно.

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

Когато е подходящо 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.

След началото на терапията клиничният отговор към Валтензин Плюс трябва да бъде оценен и ако не е постигнат контрол на артериалното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максимална доза от Валтензин Плюс 320 mg/25 mg.

Антихипертензивният ефект се постига до 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 в продължение на 4 - 8 седмици, което трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

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 на валсартан не трябва да надвишава 80 mg (вж. точка 4.4). Не е необходима корекция на дозата на хидрохлоротиазид при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Поради валсартан компонентата си, Валтензин Плюс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или 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

Валтензин Плюс не се препоръчва за употреба при деца под 18 години, поради липса 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 валсартан, хидрохлоротиазид, други производни на сулфонамидите лекарствени продукти, соено масло, фъстъчено масло 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.



- Едновременна употреба на Валтензин Плюс с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в серумните електролити

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други средства, които биха могли да повишат стойностите 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 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, получаващи диуретично лечение, е необходимо периодично, на подходящи интервали да се определят стойностите на серумните електролити.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

Пациенти, приемащи 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 Валтензин Плюс може да се появи 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон (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. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност или след миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция. Използването на Валтензин Плюс при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е доказано.

Не може да се изключи възможността, поради инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, приложението на Валтензин Плюс да причини увреждане на бъбречната функция. Валтензин Плюс не трябва да се използва 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 артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти е възможно повишаване на стойностите на серумните урея и креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с Валтензин Плюс, 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 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 $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните стойности на калий, на стойностите на креатинина и пикочната киселина, когато Валтензин Плюс се употребява при пациенти с бъбречно увреждане.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Валтензин Плюс при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Валтензин Плюс трябва да се употребява с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2). Тиазидните диуретици трябва да се използват внимателно при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс могат да ускорят появата на чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем

Ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика са съобщавани при пациенти лекувани с валсартан; някои от тези пациенти са получавали в миналото ангиоедем с други лекарства, включително ACE инхибитори. Употребата на Валтензин Плюс трябва да бъде прекратена незабавно при пациенти, които получат ангиоедем 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 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 окажат влияние върху 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 стойностите на серумния калций при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания за 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 прекратяване на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или на изкуствена UVA светлина.

Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) по време на бременност. Лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителната терапия с АРБ се счита за съществена. 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.

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 остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено се проявяват в рамките на часове до седмица от започване на лекарството.

Нелекувана, острата закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати възможно най-бързо приложението на хидрохлоротиазид. Трябва да се приложи незабавно лекарствена или хирургична терапия в случай, че вътреочното налягане остава неконтролируемо. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома, могат да включват анамнеза за алергии към сулфонамиди или пеницилин.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

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

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и артериалното 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 лъчи, адекватна експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преглеждане



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

Ако пациентът е свръхчувствителен към фъстъци или соя, не трябва да използва това лекарство.

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.

Сънсет жълто FCF (E110)

Валтензин Плюс 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки също така съдържа сънсет жълто FCF (E110), който е възможно да предизвика реакции на свръхчувствителност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

За обратимо повишаване на концентрациите на серумния литий и токсичност се съобщава при едновременното приложение на литий с АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или тиазиди, включително хидрохлоротиазид. Тъй като бъбречният клирънс на литий се намалява от тиазиди, може да се предположи, че рискът от литиева токсичност се увеличава допълнително с Валтензин Плюс. Препоръчва се внимателно проследяване на серумните концентрации на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

Други антихипертензивни средства

Валтензин Плюс може да повиши ефикасността на други лекарства с антихипертензивни свойства

(напр. гванетидин, метилдопа, вазодилатори, ACEIs, ARBs, бета-блокери, блокери на калциевите канали и директни инхибитори на ренина (DRIs)).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини. Клиничното значение на това не е сигурно и не е достатъчно, за 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 хидрохлоротиазид при едновременно приложение. Освен това, едновременното прилагане на Валтензин Плюс и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и до повишаване 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

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) с ARBs, ACEIs или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (RAAS) 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 RAAS (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 вещества, които биха могли да повишат стойностите на калий

Ако се прецени, че е необходимо да се приложи лекарствен продукт, който оказва влияние върху стойностите на калий в комбинация с валсартан се препоръчва наблюдаване на стойностите на калий.

Транспортери

In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк-транспортър OATP1B1/OATP1B3 и чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тази находка не е известно. Едновременното приложение на инхибиторите на ъптейк-транспортери (напр. рифампин, циклоспорин) или ефлукс транспортери (напр. ритонавир) могат да повишат системната експозиция на валсартан. Необходимо е повишено внимание при започване или приключване на едновременно 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 Валтензин Плюс (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 хидрохлоротиазид може да бъде увеличен при едновременно приложение на калий-губещи 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 стойностите на калий в серума (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 при едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат предизвикат torsades de pointes, по-специално антиаритмици клас Ia и клас III и някои антипсихотици.

Лекарствени продукти, които оказват влияние върху стойностите на натрий в серума

Хипонатриемичния ефект на диуретиците може да бъде усилен от едновременното приложение на лекарства, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и т.н.

Препоръчва се повишено внимание при продължително приложение на тези лекарства.

Дигиталисови гликозиди

Тиазид-предизвикана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да възникнат като нежелани реакции, които улесняват 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. Едновременната употреба на тиазиди с калциеви соли може да предизвика хиперкалциемия при пациенти, предразположени към хиперкалциемия (напр. хиперпаратиреоидизъм, злокачествени образувания или витамин D-медиранни състояния) чрез увеличаване на тубулната реабсорбция на калций.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Тиазидните диуретици могат да оказват влияние върху глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите.

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

Бета-блокери и диазоксид

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

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 повиши стойностите на серумната пикочна киселина. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Антихолинергични лекарствени продукти 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 прокинетици като цизаприд могат да намалят 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 или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните



диуретици. Но ако прилагането на дозата на хидрохлоротиазид и смолата стане така, че хидрохлоротиазид се приеме поне 4 часа преди или 4 – 6 часа след прилагане на смолата, потенциално взаимодействието ще сведе до минимум.

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 скелетномускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

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

Циклоспорин

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

Алкохол, барбитурати или наркотични вещества

Едновременното приложение на тиазидни диуретици с вещества, които също имат хипотензивен ефект (напр. чрез понижаване на активността на симпатиковата нервната система или директна съдоразширяваща активност), може да потенцира ортостатична хипотония.

Метилдопа

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

Йод-контрастни вещества

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодни вещества. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йод-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, пациентките, 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, олигохидрамниоза, 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 човешкото мляко. Поради тази причина не се препоръчва прием на Валтензин Плюс 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 Валтензин Плюс 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. Нежеланите лекарствени реакции, за които се знае, че настъпват при прилагане на отделните съставки самостоятелно, но които не са наблюдавани при клиничните проучвания, могат да възникнат в хода на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид.

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 на честотата). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции при 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

Замъгляване на зрението

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести

Тинитус

Съдови нарушения

Нечести

Хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести

Кашлица

С неизвестна честота

Некардиогенен белодробен едем

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

Нарушена бъбречна функция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести

Умора

Изследвания

С неизвестна честота

Повишаване на пикочната киселина, билирубина и креатинина 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 Валтензин Плюс, 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**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/алергия, 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

Болка в областта на корема

Много редки

Интестинален ангиоедем

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота

Повишение на показателите за чернодробна 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 при хидрохлоротиазид

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

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

С неизвестна честота

Немеланомен рак на кожата (базално-клетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки

Тромбоцитопения, понижата с пурпура



Много редки

С неизвестна честота

Нарушения на имунната система

Много редки

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести

Чести

Редки

Много редки

Психични нарушения

Редки

Нарушения на нервната система

Редки

Нарушения на очите

Редки

С неизвестна честота

Сърдечни нарушения

Редки

Съдови нарушения

Чести

Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения

Много редки

Стомашно-чревни нарушения

Чести

Редки

Много редки

Хепатобилиарни нарушения

Редки

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести

Редки

Много редки

С неизвестна честота

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение

С неизвестна честота

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести

Агранулоцитоза, левкопения,
хемолитична анемия, костномозъчна
недостатъчност

Апластична анемия

Реакции на свръхчувствителност

Хипокалиемия, увеличени липиди в
кръвта (най-често при по-високи дози)

Хипонатриемия, хипомагнезиемия,
хиперурикемия

Хиперкалциемия, хипергликемия,
глюкозурия и влошаване на диабетното
метаболично състояние

Хипохлоремична алкалоза

Депресия, нарушения на съня

Главоболие, замайване, парестезия

Нарушения на зрението

Хориоидален излив, остра закритоъгълна
глаукома, остра миопия

Сърдечни аритмии

Постурална хипотония

Остър респираторен дистрес синдром
(ОРДС) (вижте точка 4.4)

Загуба на апетит, умерено гадене и
повръщане

Запек, стомашно-чревен дискомфорт

Панкреатит

Интрахепатална холестаза или жълтеница

Бъбречната дисфункция, остра бъбречна
недостатъчност

Уртикария и други видове обрив

Фоточувствителност

Некротизиращ васкулит и токсична,
епидермална некролиза, кожен лупус,
подобни на лупус еритематодес кожни
реакции, реактивация на кожен лупус
еритематодес

Еритема мултиформе

Пирексия, астения

Мускулни спазми

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. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: 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. При 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: 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 артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлоротиазид 25 mg (6,8/5,7 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН < 90 mmHg или понижение $\geq$ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (60 %) в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (25 %) и хидрохлоротиазид 25 mg (27 %).

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



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

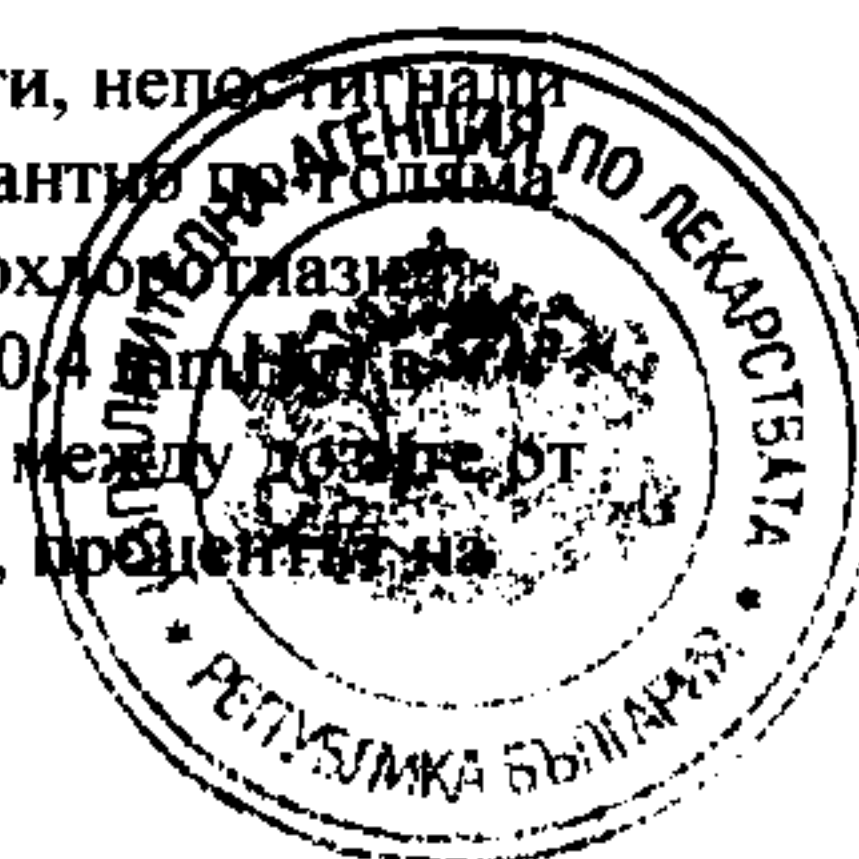
В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в 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 САА ≥ 20 mmHg или понижение на ДАН ≥ 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 сигнификантно по-голяма редукция 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 ≥ 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 редукция 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 ≥ 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 двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 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 САА ≥ 20 mmHg или понижение на ДАН ≥ 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 сигнификантно по-голяма редукция 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 ≥ 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 редукция 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 ≥ 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 доза-зависимо 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 заболеваемост.

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

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени концентрации на ангиотензин II в резултат на АТ1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-висок афинитет към АТ1 рецептора, отколкото към АТ2 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 АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6 % срещу 7,9 % респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ 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 АСЕ 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 максималното понижаване на артериалното налягане се достига в рамките на 4 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 продължителната терапия. Значимо



допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

При пациенти с хипертония и диабет тип II 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 понижение 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 редукции на UAE 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 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 наблюдават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити канали 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⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl⁻, 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 плазмения 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 редукцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависимост 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: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака 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 ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

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 максимални 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 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 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 в голяма степен е 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 ниска концентрация (по-малко от 10 % от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.



Елиминиране

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на елиминиране ($t_{1/2} < 1$ 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). Повишаването на средната AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния интервал.

Ефектът от приема на храна върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. 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 преимуществено като непроменено лекарство.

Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата със полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно дозиране и кумулирането е минимално когато се дозира 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

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 Валтензин Плюс не се изисква коригиране на дозата при пациенти със скорост на гломерулна филтрация (GFR) 30 - 70 ml/min.

Няма данни за прилагането на Валтензин Плюс 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 бъбречно увреждане, стойностите на средните максимални плазмени концентрации и AUC на хидрохлоротиазид се повишават и степента на уринарна екскреция се понижава. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане е наблюдавано трикратно увеличение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациенти с тежко бъбречно увреждане е наблюдавано осемкратно увеличение на AUC. 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^2 . 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^2 . (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^2 . 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^2 . (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^2 . 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^2 . (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 инхибция 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 тестовите 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/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и 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

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Повидон K29-32
Талк
Магнезиев стеарат
Колоиден, безводен силициев диоксид *Филмово покритие*
Валтензин Плюс 160 mg/12,5 mg:
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)
Червен железен оксид (E172)
Оцветител (E110)

Валтензин Плюс 160 mg/25 mg:
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистер: 30 месеца
Опаковка за таблетки: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:
Да се съхранява под 30°C.



Опаковка за таблетки:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/Al блистер:

7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 таблетки.

PE опаковка за таблетки:

7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Валтензин Плюс 160 mg/12,5 mg: рег. № 20090083

Валтензин Плюс 160 mg/25 mg: рег. № 20090082

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

Дата на първо разрешаване: 11.03.2009 г.

Дата на последно подновяване: 17.07.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.01.2025

