

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Код Р.Б. №	20090578
Разрешение №	-68627
BG/MA/MP	24-04-2025
Допълнение №	

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КО-САРТОВАЛ 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
CO-SARTOVAL 160 mg/12.5 mg film-coated tablets

2 КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

сорбитол 18,50 mg
лактоза монохидрат 0,89 mg

За пълният списък на помощни вещества, вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Ко-Сартовал 160 mg/12,5 mg
Червени, цилиндрични, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Ко-Сартовал, комбинирана фиксирана доза, е предназначен за пациенти, при които кръвното налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или монотерапия с хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Препоръчителната начална доза Ко-Сартовал е една филмирана таблетка веднъж дневно. Препоръчва се титриране на дозата с индивидуалните компоненти. За да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции, във всеки случай трябва да се проследи титрирането на индивидуалните компоненти до следващата доза.

При клинично подходяща директна смяна от монотерапия към фиксирана комбинация може да се счита при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно при монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид, че трябва да се следи последователно титриране на препоръчаната доза за индивидуалните компоненти.

Клиничният отговор при Ко-Сартовал трябва да се оцени след инициране на лечението и ако кръвното налягане не се повлияе, може да се увеличи дозата чрез увеличаване на всеки един от компонентите до максимална доза от 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.



Антихипертензивен ефект се наблюдава до 2 седмици. При повечето пациенти, максимален ефект се постига до 4 седмици. При някои пациенти може да е необходимо лечение в продължение на 4-8 седмици. Това трябва да се вземе предвид при титриране на дозата.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозировката при пациенти с умерена до средна бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулната филтрация (GFR) ≥ 30 ml/min). Поради наличието на компонента хидрохлоротиазид, Ко-Сартовал не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (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 бива да надвишава 80 mg (вж. точка 4.4). Не се налага промяна в дозата на хидрохлортиазид при пациенти със леко до умерено чернодробно увреждане. Поради наличието на компонента валсартан, Ко-Сартовал е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с билиарна цироза и с холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Употребата на Ко-Сартовал не се препоръчва при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Ко-Сартовал може да бъде приеман с или без храна и трябва да бъде приеман с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към други лекарствени продукти, производни на сулфонамида, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.
- Едновременната употреба на Ко-Сартовал с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана 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 серумните електролити

Валсартан

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



Хидрохлоротиазид

Хипокалиемия е наблюдавана при лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Препоръчва се често мониториране на серумния калий.

Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Екскрецията на калций намалява под влиянието на тиазидните диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия.

Както при всички пациенти, получаващи диуретично лечение, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

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

При пациенти с натриев и/или обемен дисбаланс, които получават високи дози диуретици, в редки случаи може да настъпи симптоматична хипотония в следствие на лечение с валсартан/хидрохлоротиазид. Натриев и/или обемен дисбаланс трябва да бъде коригиран преди започване на лечението с Ко-Сартовал.

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 (например при пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност или след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция. Използването на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е оценено.

Следователно не може да се изключи, че поради инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон приложението на валсартан/хидрохлоротиазид може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция. Ко-Сартовал не може да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречната артерия

Ко-Сартовал не трябва да се използва за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единия от бъбреците, тъй като е възможно повишаване нивата на кръвната урея и серумния креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не бива да бъдат лекувани с Ко-Сартовал, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не действа.

Стеноза на аортата и митралната клапа, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия

Подобно на всички други съдоразширяващи продукти, пациентите, страдащи от стеноза на аортата и митралната клапа или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (НОСМ) се нуждаят от специални предпазни мерки.

Нарушена бъбречна функция

Не е необходима допълнителна корекция на дозата при пациенти с креатининов клиърънс $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калий, креатин и пикочна киселина при прилагане на Ко-Сартовал при пациенти с бъбречно увреждане.



Бъбречна трансплантация

До момента не съществуват данни за безопасността на валсартан с хидрохлоротиазид при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация.

Чернодробни увреждания

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, Ко-Сартовал трябва да се използва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2). Тиазидите трябва да се използват с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или с прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно електролитния баланс могат да предизвикат чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем

Ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, довеждащи до обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса, и/или езика се съобщават при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти преди това са получавали ангиоедем, с други лекарства, включително с ACE инхибитори. Ко-Сартовал трябва незабавно да бъде спряно при пациенти, при които възниква ангиоедем, и Ко-Сартовал не трябва да бъде прилаган повторно (вж. точка 4.8).

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти 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 трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване³ на симптомите.

Системен лупус еритематодес

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

Други метаболитни нарушения

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

Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно леко повишаване нивата на серумния калций при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратироидизъм. Приемът на тиазиди трябва да се преустанови преди провеждането на изследвания на паратироидните функции.

Фоточувствителност

Съобщава се за фоточувствителни реакции при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се появи фоточувствителна реакция по време на лечението, препоръчва се спиране на лечението. Ако се счита за необходимост повторно прилагане на диуретик, препоръчва се защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

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, а 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, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Бременност

Приемът на ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА) не бива да бъде започван по време на бременност. Пациенти, които планират да забременеят трябва да преминат на алтернативни антихипертонични лечения, които имат установен профил на безопасност при бременност. При установяване на бременност лечението с АПРА трябва да бъде прекратено незабавно и ако е уместно, трябва да бъде започнато различно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към блокери на ангиотензин II рецепторите. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергии и астма.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно силно намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се проявяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се наложи незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане не може да се контролира. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват предишно лечение със сулфонамиди или алергия към пеницилин (вж. точка 4.8).

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

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

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

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

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 ARDS трябва да бъде спрян приемът на Ко-Сартовал 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:

Лекарството съдържа сорбитол. Пациенти с наследствени проблеми, свързани с непоносимост към фруктоза, не бива да използват това лекарство.

Лекарството съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не бива да използват това лекарство.

Една доза от този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. като цяло той „не съдържа натрий”.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременно приложение

Литий

При едновременната употреба на литий с ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за обратими повишения на серумните концентрации на литий и токсичността. Тъй като тиазидните диуретици намаляват бъбречния клирънс на литий, се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен допълнително от валсартан/хидрохлоротиазид. При необходимост от подобна комбинация се препоръчва внимателно следене на серумните нива на литий.

Внимание при едновременно приложение

Други антихипертензивни средства

Ко-Сартовал може да повиши ефектите на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. гванетидин, метилопа, вазодилатори, ACEi, AIIA, бета-блокери, калциеви антагонисти и директни ренинови инхибитори (DRI).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини. Клиничното значение е неясно, но не до такава степен, че да бъдат спрени.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина > 3 g/ден) и неселективни НСПВС

Едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти, хидрохлоротиазид и НСПВС може да доведе до отслабване на антихипертензивния ефект. В допълнение, едновременното приложение на Ко-Сартовал и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това мониторирането на бъбречната функция в началото на лечението и адекватната хидратация на пациента са препоръчителни.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Двойна блокада на Ренин-Ангиотензин-Алдостероновата Система (РААС) с АРА, ACE инхибитори 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 едновременно приложение

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

Ако употребата на лекарствен продукт, влияещ върху нивата на калий, в комбинация с валсартан е наложителна, се препоръчва следене на плазмените нива на калий.

Транспортери

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

Липса на взаимодействия

При изследване взаимодействията на валсартан не са установени клинично значими взаимодействия между валсартан и някои от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксинът и индометацинът могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Ко-Сартовал (вижте Взаимодействия с хидрохлоротиазид).

Взаимодействия с хидрохлоротиазид

Внимание при едновременно приложение

Лекарствени продукти, влияещи на серумните нива на калий.

Хипокалиемията, предизвикана от хидрохлортиазид може да се повиши при едновременното прилагане на калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако е необходимо предписване на такива лекарствени продукти с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчва мониториране на плазмените нива 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 при едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes, в частност Клас Ia и Клас III антиаритмици и някои антипсихотици.

Лекарствени продукти, влияещи върху серумните нива на натрий

Ефектът на хипонатриемия при прием на диуретици може да се подсили от едновременното прилагане на лекарства като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици, и т.н. Препоръчва се повишено внимание при продължително приемане на тези лекарства.

Дигиталисови гликозиди

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



Калциеви соли и витамин D

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с калциеви соли може да предизвика хиперкалциемия при пациенти с предразположение към хиперкалциемия (напр. хипертиреоидизъм, злокачествено заболяване или витамин- D-медиран състояние) чрез повишаване на тубуларната реабсорбция на калций.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Тиазидите могат да оказват влияние върху глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти.

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

Антихолинергични лекарствени препарати и други лекарства, повлияващи стомашната перисталтика

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните лекарствени продукти (напр. атропин и бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се че прокинетици лекарства като ципразид, могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

Амантадин

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

Йоннообменни смоли

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се нарушава в присъствието на холестирамин и колестипол. Това може да доведе до суб-терапевтичен ефект на тиазидните диуретици. Обаче, разпределянето на дозата на хидрохлортиазид и смолата, така че хидрохлортиазид да се приема най-малко 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на смолата, може потенциално да минимизира взаимодействието им.

Цитотоксични лекарствени продукти

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

Недеполяризиращи скелетномускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

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



Циклоспорин

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

Алкохол, барбитурати или лекарствени продукти, съдържащи наркотични вещества

Едновременното прилагане на тиазидни диуретици с вещества, които намаляват кръвното налягане (например като намаляват активността на симпатиковата нервна система или чрез директна вазодилатация) могат да потенцират ортостатична хипотония.

Метилдопа

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

Йодни контрастни средства

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

Употребата на Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. (вж. точка 4.4). Употребата на AIIAR 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 ACE 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 (AIIРБ), подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай, че терапията с AIIAR 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 AIIРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с AIIAR по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3). В случай на експозиция на AIIAR след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали AIIРБ, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлортиазид

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлортиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлортиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлортиазид, 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

Валсартан

Липсва информация по отношение на употребата на валсартан по време на кърмене.

Хидрохлортиазид

Хидрохлортиазид се екскретира в майчиното мляко. Поради това употребата на Ко-Сартовал по време на кърмене не е препоръчителна. За предпочитане са алтернативните терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени и преждевременно родени кърмачета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за ефектите на валсартан/ хидрохлортиазид върху способността за шофиране и работа с машини. При отделни пациенти може да се наблюдава временна поява на отпадналост и световъртеж, което може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и лабораторни находки, настъпващи по-често при валсартан плюс хидрохлортиазид спрямо плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период, са представени по-долу по системо-органични класове. Нежеланите 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/хидрохлортиазид.

Нежеланите реакции се класифицират според тяхната честота както следва: 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 (които не могат да се определят от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение тяхната сериозност.

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

Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Дехидратация
Нарушения на нервната система	
Много редки	Замаяност
Нечести	Парестезии
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 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	Нарушена бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Умора
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишаване на серумните нива на пикочна киселина, билирубин и креатинин, 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 валсартан/ хидрохлоротиазид, 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	Повишения 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	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	Нарушена бъбречна функция

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 валсартан/ хидрохлоротиазид. Следните нежелани реакции са били съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, като монотерапия:

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 гургуля



Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, потискане на костния мозък
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипокалиемия, увеличени кръвни липиди (най-вече при високи дози)
Чести	Хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия
Редки	Хиперкалцемиа, хипергликемия, гликозурия и влошаване на диабетичното метаболитно състояние
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Главоболие, виене на свят, параестезия
Нарушения на очите	
Редки	Зрителни увреждания
С неизвестна честота	Вторична остра закритоъгълна глаукома, остра миопия, хороидален излив
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Постурална хипотония
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток, остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Загуба на апетит, умерено 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 и остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожен лупус еритематодес подобни реакции, реактивация на кожен лупус еритематодес
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота	Пирексия, астения

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да доведе до изявена хипотония, която да причини подтиснати нива на съзнание, 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

Лечебните мерки зависят от времето от поглъщането на медикамента и вида и тежестта на симптомите, стабилизирането на циркулаторното състояние е от основно значение. В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се започне вливане на обемозаместващи и солеви разтвори. Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа поради стабилното му свързване с плазмените протеини, от друга страна с диализа може да се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II рецептори и диуретици, валсартан и диуретици; АТС код: C09DA03.

Валсартан/хидрохлоротиазид

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали адекватен 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, повлияни се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 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 адекватен 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 ≥ 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 <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 контролирани клинични изпитвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава доза-зависимо понижение на серумния калий. Понижението в нивата на серумния калий се наблюдава много по-често при пациенти, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид отколкото при такива, приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазида се отслабва от калий-съхраняващия ефект на валсартан.

На този етап не са известни ползите от комбинацията на валсартан с хидрохлоротиазид по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и болестност. Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и болестност.

Валсартан

Валсартан е перорално активен 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 нива 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-голям 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 пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект



продължава над 24 часа след приема. При многократен прием максимално понижаване на артериалното налягане при всяка една от дозите се постига в рамките на 2-4 седмици и се задържа в хода на дългосрочна терапия. Значимо допълнително 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 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Изпитването 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. Изпитването Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (AH=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 изпитването 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.

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

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

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

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

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



(хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na⁺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 редуцията 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 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 коригиран 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 пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава с или без храна.



Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 часа). Покачването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Приема с храна няма клинично значение върху абсорбцията на хидрохлоротиазид. 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 предимно като непроменено лекарство. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с полуживот средно от 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно дозиране и акумулирането е минимално, когато се приема 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. Терминалният полуживот е 6-15 часа.

Специални популации

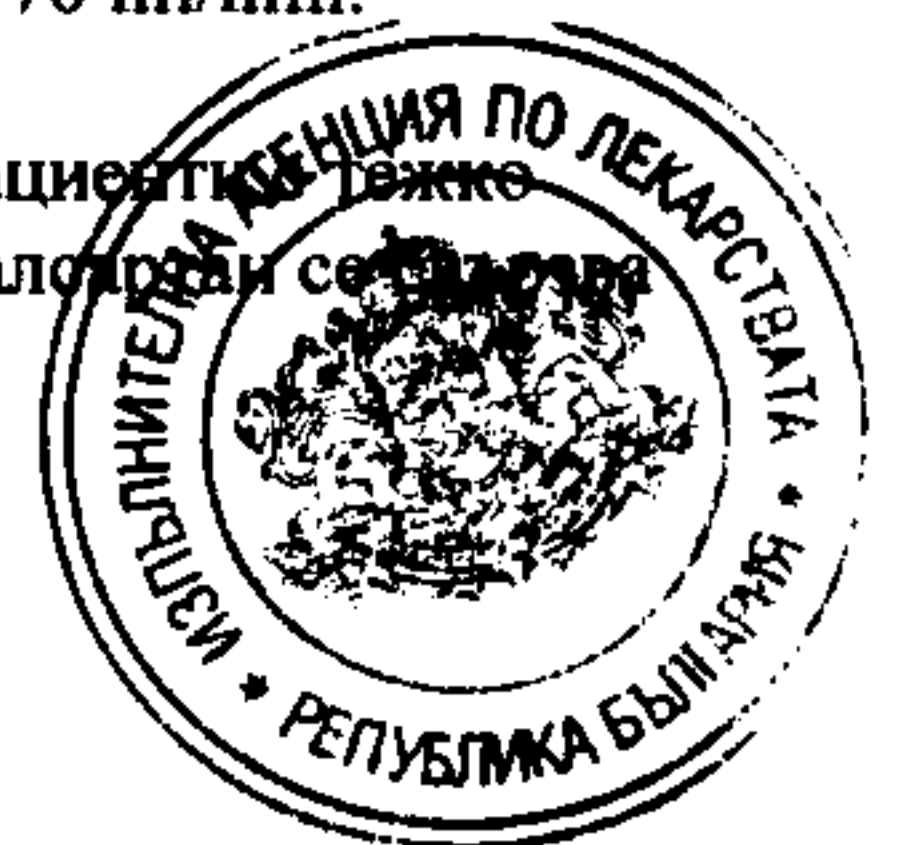
Пациенти в напреднала възраст

При някои пациенти в напреднала 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 напреднала възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Нарушена бъбречна функция

При прилагане на препоръчаната доза на валсартан/хидрохлоротиазид не се изисква коригиране на дозата при пациенти със скорост на Гломерулната Филтрация (GFR) от 30-70 ml/min.

Няма налични данни за приложението на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и пациенти, подложени на диализа. Валсартан се елиминира главно с фекалиите.



във висока степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа, докато хидрохлортиазид може да бъде очистен чрез диализа.

При наличието на бъбречно увреждане, средният пик на плазмените нива на AUC на хидрохлортиазид са повишени и степента на отделяне с урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане е било наблюдавано трикратно увеличение на AUC на хидрохлортиазид. При пациенти с тежко бъбречно увреждане е било наблюдавано осемкратно увеличение на AUC на хидрохлортиазид. Хидрохлортиазид 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. точка 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 хидрохлортиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан - хидрохлортиазид 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 по-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, плазмени креатинин и серумния калий, увеличаване на обема на урината и електролитите в урината от 30 mg/kg/ден валсартан + 9 mg/kg/ден хидрохлортиазид 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 хидрохлортиазид, изчислени на база mg/m². При мармозетки тези дози съответстват на 0,3 и 1,2 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлортиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлортиазид и пациент с тегло 60 kg.)

Високи дози на комбинацията валсартан – хидрохлортиазид 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 хидрохлортиазид, изчислени на база mg/m². При мармозетки тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлортиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлортиазид 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 тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлортиазид, изчислени на база mg/m². При плъхове тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлортиазид, изчислени на база mg/m².



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 $\text{mg}/\text{ден}$ валсартан в комбинация с 25 $\text{mg}/\text{ден}$ хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).

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

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

При плъхове токсични дози за майката (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 $\text{mg}/\text{ден}$ и пациент с тегло 60 kg). При прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци се наблюдават сходни находки. В проучванията за ембриофетално развитие (Фаза II) липсват доказателства за тератогенност при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци, въпреки това е била наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Сорбитол (E420)
Магнезиев карбонат
Прежелатинизирано нишесте
Повидон К-25
Натриев стеарилфумарат
Натриев лаурилсулфат
Кросповидон (Колидон CL)

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Талк
Макрогол 6000
Индигокармин (E132)
Железен оксид, червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC (triplex)/алуминиев блистер или PVC/PVDC (duplex)//алуминиев блистер.

Опаковки съдържащи: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U Kabelovny 130,
102 37 Prague 10,
Чешка република

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20090578

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.12.2009 г.

Дата на последно подновяване: 16.01.2015 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

14.01.2025 г.

