

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсол плюс 160 mg/25 mg филмирани таблетки  
Valsol plus 160 mg/25 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

Валсол плюс 160 mg/25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 2,30 mg лактоза монохидрат, 18,5 mg сорбитол и 0,62 mg (0,02 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Валсол плюс 160 mg/25 mg филмирани таблетки: цилиндрична, двойноизпъкнала филмирана кафява таблетка.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Валсол плюс комбинация с фиксирана доза е показан за лечение на пациенти, при които високото кръвно налягане не може да се контролира в достатъчна степен само с валсартан или с хидрохлоротиазид, приложени като монотерапия.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната доза от Валсол плюс 160 mg/25 mg е една филмирана таблетка веднъж дневно. Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти. Във всички случаи трябва да се спазва възходящо титриране на индивидуалните компоненти до следващата доза, с цел да се намали рискът от хипотония и други нежелани лекарствени реакции. Ако е подходящо от клинична гледна точка, може да се обмисли директно преминване от монотерапия към лечение с фиксираната комбинация при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира в достатъчна степен само с валсартан или с хидрохлоротиазид, приложени като монотерапия, при условие, че се спазва препоръчаната последователност за титриране на дозата.

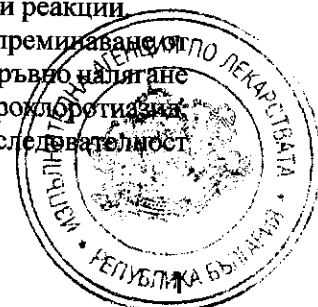
## ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рвг. № ..... 20110346

Разрешение № ВГ (М) (НР) / 58752

Одобрение № ..... 18-04-2022



След започване на терапията трябва да се направи оценка на клиничния отговор спрямо Валсол плюс, и ако се окаже, че кръвното налягане продължава да не е адекватно контролирано, дозата може да се увеличи чрез повишаване на единия или другия компонент до максимална доза на Валсол плюс от 320 mg/25 mg.

Значим антихипертоничен ефект настъпва не по-късно от 2-та седмица.

При повечето пациенти максималните ефекти настъпват след не повече от 4 седмици. При някои пациенти обаче може да е необходимо лечение в продължение на 4-8 седмици. Това трябва да се има пред вид при титрирането на дозата.

#### Начин на приложение

Валсол плюс може да се прилага със или без храна и трябва да се приема с вода.

#### Специални популации

##### ***Нарушение на бъбречната функция***

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min). Поради хидрохлоротиазидната си съставка, Валсол плюс е противопоказан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

##### ***Нарушение на чернодробната функция***

При пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция без холестаза дозата на валсартан не трябва да надвишава 80 mg (вж. точка 4.4). Валсол плюс е противопоказан при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

##### ***Пациенти в напреднала и старческа възраст***

Не се налага корекция на дозата при пациентите в напреднала и старческа възраст.

##### ***Педиатрична популация***

Валсол плюс не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, към други производни на сулфонамидните лекарствени продукти или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко увреждане на чернодробната функция, билиарна цироза и холестаза.
- Тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min), анурия.
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия и симптоматична хиперурикемия.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Промени в серумните електролити

###### ***Валсартан***

Не се препоръчва едновременна употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, съдържащи калий заместители на солта или други средства, които могат да увеличат нивото на калий (напр. хепарин и др.).

Трябва да се предприеме съответно мониториране на калия.

###### ***Хидрохлоротиазид***



Съобщава се за хипокалиемия при лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Препоръчва се често мониториране на серумния калий.

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

Както при всички пациенти, които са на лечение с диуретици, трябва периодично на подходящи интервали да се определят серумните електролити.

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

Пациентите, които приемат тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци на воден и електролитен дисбаланс.

При пациенти с тежък натриев дефицит и/или хиповолемия, като например лица, които приемат диуретици във високи дози, в редки случаи може да настъпи симптоматична хипотония след започване на лечението с Валсол плюс. Натриевият дефицит и/или хиповолемията трябва да се коригират преди започване на лечението с Валсол плюс.

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

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим е свързано с олигурия и/или прогресираща азотемия и, в редки случаи, с остра бъбречна недостатъчност. Употребата на Валсол плюс при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е утвърдена. Следователно, не може да се изключи хипотезата, че поради инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, употребата на Валсол плюс също може да причинява нарушаване на бъбречната функция.

Валсол плюс не трябва да се използва при тези пациенти.

#### Стеноза на бъбречните артерии

Валсол плюс не трябва да се използва за лечение на хипертонията при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии, или стеноза на бъбречната артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти може да се повишат нивото на урея в кръвта и на серумния креатинин.

#### Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с Валсол плюс, тъй като при тях системата ренин-ангиотензин не е активирана.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия

Както и при останалите вазодилататори, е необходимо повишено внимание при пациенти, които страдат от аортна или митрална стеноза или от хипертрофична обструктивна кардиомиопатия.

#### Нарушение на бъбречната функция

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция с креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min (вж. точки 4.2) Препоръчва се периодично мониториране на нивата на серумния калий, креатинин и пикочна киселина при прилагане на Валсол плюс при пациенти с нарушена бъбречна функция.

#### Бъбречна трансплантация

Към момента липсва опит относно безопасната употреба на Валсол плюс при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.



### Нарушение на чернодробната функция

При пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция без холестаза Валсол плюс трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

### Системен лупус еритематозус

Съобщава се за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

### Други метаболитни нарушения

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

Тиазидите могат да предизвикат намаляване на екскрецията на калций с урината и да причинят интермитентно и леко повишаване на серумния калций в отсъствие на установени нарушения на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за наличието на обуславящ я хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да се прекрати, преди да бъдат направени изследванията за паратиреоидната функция.

### Фоточувствителност

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

### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs). Освен ако не се приеме, че продължаването на лечението с AIIARs е от съществено значение, пациентките, които имат намерение да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при използване по време на бременност.

При установяване на бременност лечението с AIIARs трябва незабавно да се преустанови и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

### Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които са имали прояви на свръхчувствителност към други антагонисти на рецепторите за ангиотензин II. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти с алергия и астма.

### Галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с рядко срещани наследствени проблеми, представляващи непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да употребяват това лекарство (вж. точка 6.1).

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Употребата на Валсол плюс може да предизвика положителни резултати при тестовите за допинг контрол.



Употребата на Валсол плюс като допинг средство може да изложи на опасност Вашето здраве.

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

##### Взаимодействия, свързани валсартан и с хидрохлоротиазид

###### Не се препоръчва едновременна употреба

###### Литий

При едновременно прилагане с АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за обратимо повишаване на серумните концентрации и токсичността на литий. Поради липса на опит от едновременното прилагане на валсартан и литий, тяхната комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията е доказано необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

###### Едновременната употреба налага повишено внимание

###### Други антихипертензивни средства

Валсол плюс може да повиши ефектите на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. АСЕ инхибитори, бета-блокери, калциеви антагонисти).

###### Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини, но не е достатъчно, за да се изключи употребата им.

###### 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 антагонистите на ангиотензин II, така и на хидрохлоротиазида, когато се прилагат едновременно. Освен това, едновременната употреба на Валсол плюс и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречните функции и до увеличаване на серумния калий.

Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватната рехидратация на пациента.

##### Взаимодействия, свързани с валсартан

###### Не се препоръчва едновременна употреба

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, съдържащи калий заместители на солта или други вещества, които могат да увеличат нивото на калий

Ако се прецени, че е необходимо прилагане на валсартан в комбинация с лекарствен продукт, който влияе върху нивата на калий, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий.

###### Липса на взаимодействия

При проучвания за лекарствени взаимодействия на валсартан не са открити 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 Валсол плюс (вижте взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид).

##### Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

###### Едновременната употреба налага повишено внимание



*Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия* (например, калиуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АКТХ, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако е необходимо тези лекарствени продукти да се предпишат заедно с комбинацията валсартан -хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий. Тези лекарствени продукти могат да потенцират ефекта на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

*Лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes:*

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

Поради риск от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се прилага едновременно с лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes.

*Дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия може да настъпи като нежелан ефект, който благоприятства появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

*Калциеви соли и витамин D*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, заедно с витамин D или с калциеви соли може да потенцира повишаване на серумните нива на калция.

*Антидиабетни средства* (перорални средства и инсулин):

Лечението с тиазиди може да окаже влияние на глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетния лекарствен продукт.

Необходимо е повишено внимание при използване на метформин поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

*Бета-блокери и диазоксид*

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

*Лекарствени продукти, използвани при лечението на подагра* (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол). Може да се наложи корекция на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

*Антихолинергични средства* (напр. атропин, бипериден)

Антихолинергичните средства могат да повишат бионаличността на диуретиците от тиазиден тип, което очевидно се дължи на намаляване на стомашно-чревната моторика и скоростта на изпразване на стомаха.



#### *Амантадин*

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

#### *Холестираминови и холестиолови смоли*

Абсорбцията на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се нарушава в присъствие на анионообменни смоли.

#### *Цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

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

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да потенцират действието на производните на кураре.

#### *Циклоспорин*

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и подагроподобни усложнения.

#### *Алкохол, анестетици и седативи*

Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

#### *Метилдопа*

Налични са изолирани съобщения за хемолитична анемия при пациенти, лекуващи се едновременно с метилдопа и хидрохлоротиазид.

#### *Карбамазепин*

Пациенти, които вземат едновременно хидрохлоротиазид и карбамазепин, могат да развият хипонатриемия.

Поради това такива пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на реакции на хипонатриемия и трябва да бъдат внимателно проследявани.

#### *Йодни контрастни средства*

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодния продукт. Пациентите трябва да се рехидратират преди приложението.

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

### Бременност

Като се вземат предвид ефектите на отделните компоненти на този комбиниран продукт върху бременността, употребата на Валсол плюс не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Валсол плюс е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Валсартан

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

Епидемиологичните доказателства относно 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 липсват епидемиологични данни от контролирани проучвания върху риска при ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), е възможно рискът при този клас лекарства да е подобен. Освен ако не се приеме, че продължаването на лечението с AIIARs е от съществено значение, пациентките, които имат намерение да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при използване по време на бременност. При установяване на бременност лечението с AIIARs трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

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

Ако експозицията на AIIARs е настъпила след втория триместър на бременността, препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа.

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

#### Хидрохлоротиазид

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено по време на първия триместър на бременността. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър на бременността може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да предизвика фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на гестационен едем, гестационна хипертония или пре-еклампсия поради риск от намаляване на плазмения обем и хипоперфузия на плацентата, без да е налице ползотворен ефект върху хода на болестта. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки ситуации, при които не може да се използва друг лекарствен продукт.

#### Кърмене

##### Валсартан

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене използването на валсартан не се препоръчва, като в периода на кърмене трябва да се предпочитат алтернативни лечения с добре установен профил на безопасност, особено в случаи на кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

#### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в човешкото мляко. Тиазидите във високи дози, които предизвикват интензивна диуреза, могат да потиснат образуването на кърма. Не се препоръчва използването на Валсол плюс по време на кърмене. Ако Валсол плюс се използва по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниски.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите на Валсол плюс върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да настъпят замаяване или умора.





#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, за които се съобщава при клиничните изпитвания и лабораторните данни, които настъпват по-често при валсартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период са представени по-долу съгласно системо-органната класификация. Нежеланите лекарствени реакции, за които се знае, че настъпват при самостоятелното приложение на всеки един от компонентите, но не са наблюдавани при клиничните изпитвания, могат да настъпят по време на лечение с валсартан/хидрохлоротиазид.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота на възникването им, като първо се изброяват най-честите, 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). Във всяка група по честота на възникване, нежеланите реакции са подредени по намаляване на тяхната сериозност.

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

##### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Нечести Дехидратация

##### **Нарушения на нервната система**

Много редки Замаяност

Нечести Парестезии

С неизвестна честота Синкоп

##### **Нарушения на очите**

Нечести Неясно виждане

##### **Нарушения на ухото и лабиринта**

Нечести Тинитус

##### **Съдови нарушения**

Нечести Хипотония

##### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Нечести Кашлица

С неизвестна честота Некардиогенен белодробен оток

##### **Стомашно-чревни нарушения**

Много редки Диария

##### **Нарушения на 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, Увеличен азот от урея в кръвта, неутропения

##### Допълнителна информация за отделните компоненти

Нежеланите лекарствени реакции, които са съобщавани за всеки от индивидуалните компоненти, могат да са сред потенциалните нежелани лекарствени реакции на Валсол плюс, дори и да не са били наблюдавани при клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговия период.





|                                                       |                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Редки                                                 | Интрахепатална холестаза или жълтеница                                                                                                         |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>         |                                                                                                                                                |
| Чести                                                 | Уртикария и други видове обрив                                                                                                                 |
| Редки                                                 | Фоточувствителност                                                                                                                             |
| Много редки                                           | Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, реакции, подобни на кожен лупус еритематозус, реактивиране на кожен лупус еритематозус |
| <b>Нарушения на репродуктивната система и гърдите</b> |                                                                                                                                                |
| Чести                                                 | Импотентност                                                                                                                                   |

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Предозирането с валсартан може да предизвика изразена хипотония, която може да доведе до потискане на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. В допълнение, при предозиране на хидрохлоротиазидния компонент могат да настъпят следните признаци и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитни нарушения, свързани със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

### Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на поглъщане на лекарството, а също и от типа и тежестта на симптомите, като от първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус.

В случай на настъпване на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в хоризонтално положение и спешно да се приложат обемозаместващи и солеви разтвори.

Валсартан не може да се елиминира чрез хемодиализа, тъй като се свързва във висока степен с плазмените протеини, но въпреки това посредством диализата ще се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II и диуретици, валсартан и диуретици, АТС код: C09D A03.

#### Валсартан/хидрохлоротиазид

При двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол върху артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдават значително по-големи редукции на средното систолично/диастолично кръвно налягане при прилагане на комбинацията от валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg), в сравнение с хидрохлоротиазид в доза 25 mg (5,6/2,1 mmHg). В допълнение процентът на пациенти, повлияли се от лечението (АН <140/90 mmHg, или намаляване на систоличното АН  $\geq$  20 mmHg, или намаляване на диастоличното АН  $\geq$  10 mmHg) е значително по-висок при използване на валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%), в сравнение с използваните хидрохлоротиазид 25 mg (25%).

При двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване върху пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол върху артериалното налягане с валсартан 160 mg, се наблюдават значително по-големи редукции на средното систолично/диастолично кръвно налягане при прилагане на комбинацията от 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 в доза 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в намаляването на кръвното налягане между дозата 160/25 mg и дозата 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение процентът на пациенти, повлияли се от лечението (диастолично кръвно налягане <90 mmHg или намаляване с  $\geq 10$  mmHg) е значително по-висок при използване на валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%), в сравнение с използваните валсартан 160 mg (49%).

При двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване с факториален дизайн, сравняващо различни дозови комбинации от валсартан/хидрохлоротиазид със съответните им компоненти, се наблюдават значително по-големи редукиции на средното систолично/диастолично кръвно налягане при прилагане на комбинацията от 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 пациенти, повлияли се от лечението (диастолично кръвно налягане <90 mmHg или намаляване с  $\geq 10$  mmHg) е значително по-висок при използване на 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%).

При контролирани клинични изпитвания с валсартан + хидрохлоротиазид е наблюдавано намаляване на серумния калий. Намаляването на серумния калий настъпва по-често при пациенти, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези, приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. При контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващия ефект на валсартан.

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

Епидемиологичните проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазиди намалява риска от сърдечно-съдова смъртност и болестност.

#### Валсартан

Валсартан е перорално активен, специфичен ангиотензин II (AT II) рецепторен антагонист. Той действа селективно на рецепторите от подтип AT1, които отговарят за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на AT II след блокиране на AT1 рецептора с валсартан може да стимулират неблокираните AT2 рецептори, които се оказва, че балансират ефекта на AT1 рецепторите. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност спрямо AT1 рецепторите и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT1 рецепторите, отколкото към AT2 рецепторите. Не е установено валсартан да се свързва с или да блокира други рецептори на хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира ACE (известен също и като кининаза II), който конвертира ангиотензин I до ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху ACE и не потенцират брадикинина и субстанция P, няма вероятност антагонистите на ангиотензин II да се свързват с кашлица. В клинични изпитвания, при които валсартан е сравняван с ACE инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ( $P < 0,05$ ) по-ниска сред пациентите, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с ACE инхибитор (съответно 2,6% в сравнение със 7,9%). При клинично изпитване при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитори, 19,5% от участниците, лекувани с валсартан и 19,0% от участниците, лекувани с тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от участниците, лекуваните с ACE инхибитор ( $P < 0,05$ ).



Прилагането на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане без промяна на честотата на пулса. При повечето пациенти началото на антихипертензивното действие настъпва 2 часа след прилагане на еднократна перорална доза, а максимумът на понижаване на кръвното налягане се достига за 4-6 часа. Антихипертензивният ефект се запазва 24 часа след прилагане на дозата. При многократно дозиране максимално понижение на кръвното налягане при всяка от дозите се постига обикновено след 2-4 седмици и се запазва при продължително лечение. В комбинация с хидрохлортиазид се постига значимо допълнително понижение на кръвното налягане.

Рязкото преустановяване на приема на валсартан не се свързва с *rebound* хипертония или с други нежелани клинични събития.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е показано, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Изпитването MARVAL (Намаляване на микроалбуминурията с валсартан) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) при валсартан (80-160 mg/веднъж дневно), в сравнение с амлодипин (5-10 mg/веднъж дневно), 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 кръвно налягане и със запазена бъбречна функция (креатинин в кръвта <120 µmol/l). На 24-та седмица UAE е намалено ( $p < 0,001$ ) с 42% (-24,2 µg/min; 95% ИД: -40,4 до -19,1) при валсартан и с приблизително 3% (-1,7 µg/min; 95% ИД: -5,6 до 14,9) при амлодипин, въпреки почти еднаквата степен на намаляване на кръвното налягане в двете групи. Проучването върху намаляване на протеинурията от Валсол плюс (DROP) проучва допълнително ефикасността на валсартан при намаляване на отделения с урината албумин (UAE) при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) и с диабет тип 2, албуминурия (средно=102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (средна стойност на серумния креатинин = 80 µmol/l). Пациентите са рандомизирани да получават една от три дози валсартан (160, 320 и 640 mg/веднъж дневно) в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да се определи оптималната доза на валсартан за намаляване на UAE (отделения в урината албумин) при пациенти с хипертония и диабет тип 2. На 30-та седмица процентното изменение на отделения с урината албумин е значително намалено с 36% от изходното ниво при валсартан в доза 160 mg (95% ИД: 22 до 47%) и с 44% при валсартан в доза 320 mg (95% ИД: 31 до 54%). Направено е заключение, че дози от 160-320 mg валсартан водят до клинично значимо намаляване на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

#### Хидрохлортиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици е основно в дисталните извити бъбречни каналчета. Доказано е, че в бъбречната кора се намира високо афинитетен рецептор, който играе ролята на основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибирането на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Механизмът на действие на тиазидните диуретици се осъществява чрез инхибиране на Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> симпортер, вероятно чрез конкуриране за местата за свързване на Cl<sup>-</sup>, като по този начин се повлияват механизмите на реабсорбция на електролити: директно повишаване на отделянето на натрий и хлор в приблизително еднаква степен и индиректно – чрез диуретичното действие с намаляване на плазмения обем, което на свой ред повишава активността на ренина в плазмата, секрецията на алдостерон и загубата на калий с урината, с намаляване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременно прилагане на валсартан намаляването на серумния калий е по-слабо изразено, отколкото се наблюдава при монотерапия с хидрохлортиазид.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Валсартан/ хидрохлортиазид

Системната наличност на хидрохлортиазид намалява с около 30% при едновременното му прилагане с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително при



едновременно прилагане на хидрохлоротиазид. Наблюдаваните взаимодействия нямат негативен ефект върху употребата на комбинацията от валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролираните клинични изпитвания са показали ясно изразен антихипертоничен ефект, по-висок от този, който се получава при самостоятелно приложение на едно от двете вещества и от този при плацебо.

### Валсартан

#### Абсорбция

След перорално прилагане само на валсартан, максималните 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% и максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) – с около 50%, но около 8 часа след прилагане на дозата плазмените концентрации на валсартан са подобни при групата, приемала лекарството с храна, и при групата, приемала лекарството на гладно. Намаляването на AUC обаче не е съпроводено от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект и поради това валсартан може да се дава заедно с храна или без храна.

#### Разпределение

При равновесно състояние (steady-state) обемът на разпределение на валсартан след интравенозно прилагане е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпростира широко в тъканите. Валсартан се свързва в голям процент със серумните протеини (94–97%) и най-вече със серумния албумин.

#### Биотрансформация:

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

#### Елиминиране

Установено е, че валсартан има мултиекспоненциална кинетика на разпадане (с  $t_{1/2\alpha} < 1$  h и  $t_{1/2\beta}$  около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно с фецеса (около 83% от дозата) и с урината (около 13% от дозата), основно в непроменена форма.

След интравенозно приложение, плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/h, а бъбречният му клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Времето на полуживот на валсартан е 6 часа.

### Хидрохлоротиазид

#### Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорална доза е бърза ( $t_{max}$  около 2 часа), като характеристиките на абсорбция са почти еднакви за двете лекарствени форми – за суспензията и за таблетките. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид е 60–80% след перорално приложение. Съобщава се, че едновременният прием с храна води както до увеличаване, така и до намаляване на системната наличност на хидрохлоротиазид в сравнение с приема му на гладно. Степента на тези ефекти не е голяма и има малко клинично значение. Увеличението на средната AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Няма промени в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно дозиране, като при дозиране веднъж дневно акумулацията е незначителна.

#### Разпределение

Кинетиката на разпределение и елиминиране се описват като цяло с би-експоненциална функция на разпад. Привидният обем на разпределение е 4–8 l/kg.



Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40–70%) и най-вече със серумния албумин. Освен това хидрохлоротиазидът кумулира в еритроцитите, като достига нива, които са около 1,8 пъти по-високи отколкото плазмените нива.

#### *Елиминиране*

При хидрохлоротиазид >95% от абсорбираната доза се екскретира с урината в непроменен вид. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Терминалният полуживот е 6-15 часа.

#### Специални популации

##### *Пациенти старческа възраст*

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавана малко по-висока системна експозиция на валсартан, отколкото при млади пациенти; не е установено обаче това да някаква клинична значимост.

Ограничено количество данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид намалява както при здрави, така и при индивиди с хипертония в старческа възраст, в сравнение с млади доброволци.

##### *Нарушение на бъбречната функция*

В препоръчителните дози на Валсол плюс не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс 30 -70 ml/min.

Няма данни за прилагане на Валсол плюс при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) и пациенти, които са на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не може да се отстрани чрез диализа, докато при хидрохлоротиазид може да се постигне клирънс чрез диализа.

Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Както може да се очаква за вещество, което се отделя почти изцяло през бъбреците, бъбречната функция има значително влияние върху кинетиката на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.3).

##### *Нарушение на чернодробната функция*

При фармакокинетично проучване е установено, че при пациенти с леко (n=6) до умерено (n=5) нарушение на чернодробната функция експозицията на валсартан нараства приблизително 2 пъти в сравнение със здрави доброволци. Няма данни за употребата на валсартан при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (вж. точка 4.3). Чернодробните заболявания не влияят значително върху фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

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

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид след перорално приложение е проучена при плъхове и мармозетки в проучвания с продължителност до шест месеца. Не са открити находки, които да налагат изключване на приложение на терапевтични дози при човек.

Промените, настъпили вследствие на комбинирането в проучванията за хронична токсичност, най-вероятно се причиняват от валсартановият компонент. Токсикологичният прицелен орган е бъбрекът, като реакцията е по-силно изразена при мармозетки, отколкото при плъхове. Комбинацията води до бъбречно увреждане (нефропатия, тубулна базофилия, повишаване на плазмената уреа, плазмения креатинин и серумния калций, повишаване на обема на урината и електролитите в урината при 30 mg/kg/ден валсартан +



9 mg/kg/ден хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден при мармозетките), вероятно по механизма на променена бъбречна хемодинамика. Тези дози при плъхове съответстват на дози, които са съответно 0,9 и 3,5 пъти по-големи от препоръчаната максимална доза при хора (MRHD) за валсартан и хидрохлоротиазид на базата на mg/m<sup>2</sup>. Тези дози при мармозетки съответстват на дози, които са съответно 0,3 и 1,2 пъти по-големи от препоръчаната максимална доза при хора (MRHD) за валсартан и хидрохлоротиазид на базата на mg/m<sup>2</sup>. (При изчисленията се приема, че пероралната доза е 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациентът е с телесно тегло 60 kg).

Високите дози от комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид са причинили понижаване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит, при 100 + 31 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). Тези дози при плъхове съответстват на дози, които са съответно 3,0 и 12 пъти по-големи от препоръчаната максимална доза при хора (MRHD) за валсартан и хидрохлоротиазид на базата на mg/m<sup>2</sup>. Тези дози при мармозетките съответстват на дози, които са съответно 0,9 и 3,5 пъти по-големи от препоръчаната максимална доза при хора (MRHD) за валсартан и хидрохлоротиазид на базата на mg/m<sup>2</sup>. (При изчисленията се приема, че пероралната доза е 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациентът е с телесно тегло 60 kg).

При мармозетките се наблюдава увреждане на стомашната лигавица (при 30 + 9 mg/kg/ден). Също така, комбинацията води до хиперплазия на аферентните атериоли в бъбрека (при 600 + 188 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). Тези дози при мармозетките съответстват на дози, които са съответно 0,9 и 3,5 пъти по-големи от препоръчаната максимална доза при хора (MRHD) за валсартан и хидрохлоротиазид на базата на mg/m<sup>2</sup>. Тези дози при плъхове съответстват на дози, които са съответно 18 и 73 пъти по-големи от препоръчаната максимална доза при хора (MRHD) за валсартан и хидрохлоротиазид на базата на mg/m<sup>2</sup>. (При изчисленията се приема, че пероралната доза е 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациентът е с телесно тегло 60 kg).

Посочените по-горе ефекти е вероятно да се дължат на фармакологичните ефекти от високите дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индураното инхибиране на отделянето на ренин, със стимулация на ренин-продуциращите клетки) и се срещат и при ACE инхибиторите. Изглежда, че тези находки нямат отношение към употребата на валсартан в терапевтични дози при човека.

Комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид не е проучвана за мутагенност, хромозомни увреждания и канцерогенност, тъй като липсват доказателства за взаимодействие между двете вещества. Такива проучвания обаче са извършени за валсартан и хидрохлоротиазид поотделно и не са получени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии и канцерогенност.

При плъхове токсични за майката дози на валсартан (600 mg/kg/ден) през последните дни от бременността и през периода на лактация водят до по-малка преживяемост, по-малко наддаване на тегло и забавено развитие (отлепване на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/day) са приблизително 18 пъти по-големи от максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m<sup>2</sup> (при изчисленията е прието, че пероралната доза е 320 mg/ден и теглото на пациента е 60 kg). Подобни находки са наблюдавани при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци. Проучвания върху ембрио-феталното развитие (Фаза II) с валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци не дават доказателства за наличие на тератогенност; наблюдавана е обаче токсичност за плода свързана с токсичността за майката.





## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката*  
Целулоза, микрокристална  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Сорбитол  
Магнезиев карбонат  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Повидон К-30  
Натриев стеарилфумарат  
Натриев лаурилсулфат  
Кросповидон тип А

*Филмиращо покритие:*

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза  
Макрогол 4000  
Титанов диоксид (Е 171)  
Железен оксид, жълт (Е 172)  
Железен оксид, кафяв (Е 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение на продукта**

Да се съхранява под 30°C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистер от PVC/PE/PVDC/алуминий.  
14, 28, 30, 56, 98, 280 филмирани таблетки  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ИНБИОТЕХ ООД  
Ул. „Триадица“ № 5А  
1000 София  
България

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

Reg. № 20110346

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

Дата на първо разрешаване: 01.06.2011  
Дата на последно подновяване:

**10. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

