КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20200136/37
Разрешение № BG/MA/MP - 69517-18 29-07-2025
Одобрение № ...../.....

Валтензам Комп 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Valtensam Comp 5 mg/160 mg/12,5 mg film-coated tablets

Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Valtensam Comp 10 mg/320 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валтензам Комп 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан (valsartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид. (hydrochlorothiazide).

Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 320 mg валсартан (valsartan) и 25 mg хидрохлоротиазид. (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Валтензам Комп 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Бели, овални таблетки с размери 7,70 mm x 16 mm маркирани с "C12" от едната страна.

Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Тъмножълти, овални таблетки с размери 9,70 mm x 20 mm маркирани с "C72" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, чието артериално налягане е добре контролирано с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (HCT), прилагани или като три отделни лекарствени форми или като двукомпонентна плюс еднокомпонентна лекарствена форма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната доза Валтензам Комп е една таблетка дневно, за предпочитане сутрин.

Преди да преминат на лечение с Валтензам Комп пациентите трябва да бъдат контролирани с постоянни дози на съответните монокомпоненти, които приемат едновременно. Дозата на Валтензам Комп трябва да се определя въз основа на дозите на отделните компоненти от комбинацията в момента на преминаването.

Максималната препоръчителна доза Валтензам Комп е 10 mg/320 mg/25 mg.

Специални популации
Бъбречно увреждане
Поради хидрохлоротиазидната компонента Валтензам Комп е противопоказан за употреба при пациенти с анурия (вж. точка 4.3) и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Поради валсартановата компонента Валтензам Комп е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчителна доза валсартан е 80 mg и поради тази причина Валтензам Комп не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Няма установени препоръки за дозата на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Когато пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) и чернодробно увреждане, които отговарят на изискванията преминават към лечение с Валтензам Комп трябва да се използва най-ниската налична доза с амлодипин.

Сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето
При пациенти със сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето съществува ограничен опит с употребата на Валтензам Комп, особено в максимални дози. При пациенти със сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето се препоръчва повишено внимание, особено при прилагане на максималната доза Валтензам Комп – 10 mg/320 mg/25 mg.

Старческа възраст (на 65 или повече години)
При пациенти в старческа възраст се препоръчва повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, особено при прилагане на максималната доза Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази популация пациенти са ограничени. Когато пациенти в старческа възраст с хипертония, отговарящи на изискванията (вж. точка 4.1) преминават към лечение с Валтензам Комп, трябва да се използва най-ниската налична доза с амлодипин.

Педиатрична популация
Няма съответно приложение на Валтензам Комп в педиатричната популация (пациенти на възраст под 18 години) за показанието лечение на есенциална хипертония.

Начин на приложение
Перорално приложение.
Валтензам Комп може да се приема със или без храна.
Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко количество вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към други сулфонамидни производни, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m^2), анурия и пациенти, провеждащи диализа.
- Едновременната употреба на Валтензам Комп с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. хипертрофична обструктивна кардиомиопатия и високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит
Ексцесивна хипотония, включително ортостатична хипотония е наблюдавана при 1,7% от пациентите, лекувани с максималната доза Валтензам Комп (10 mg/320 mg/25 mg) в сравнение с 1,8% от пациентите на валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% от пациентите на амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% от пациентите на хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg) в хода на контролирано изпитване при пациенти с умерена до тежка, неусложнена хипертония.

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Валтензам Комп. Валтензам Комп трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Ако при лечение с Валтензам Комп настъпи ексцесивна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Промени в серумните електролити
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид
В хода на контролираното клинично изпитване на Валтензам Комп при много от пациентите противоположните ефекти на валсартан 320 mg и хидрохлоротиазид 25 mg върху нивата на серумния калий почти се неутрализират взаимно. При други пациенти, единият или другият ефект може да доминира. Периодично, на подходящи интервали от време, трябва да се изследват нивата на серумните електролити с цел откриване на възможни електролитни нарушения.

Периодично изследване на нивата на серумните електролити, по-специално на калия, трябва да се провежда на определени интервали от време с цел откриване на възможни електролитни нарушения, особено при пациенти с други рискови фактори като нарушена бъбречна функция, лечение с други лекарствени продукти или анамнеза за предхождащи електролитни нарушения.

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 съответно да се мониторират.

Хидрохлоротиазид
Лечение с Валтензам Комп трябва да започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят вече съществуваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано с повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид

възникне хипокалиемия, приемът на Валтензам Комп трябва да се преустанови до стабилно коригиране на калиевия баланс.

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят вече съществуваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена с неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазид трябва да започва само след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Валтензам Комп лечението трябва да се преустанови до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Бъбречно увреждане
Тиазидните диуретици могат да ускорят появата на азотемия при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Валтензам Комп се прилага при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити (включително на калия), на креатинина и пикочната киселина. Валтензам Комп е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или провеждащи диализа (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата на Валтензам Комп при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR ≥30 ml/min/1,73 m^2).

Стеноза на бъбречна артерия
Валтензам Комп трябва да се прилага с повишено внимание за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти може да се получи повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин.

Бъбречна трансплантация
До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Валтензам Комп при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане
Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката. Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; няма установени препоръки за дозата. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчителна доза валсартан е 80 mg, следователно Валтензам Комп не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Ангиоедем
При пациенти, лекувани с валсартан се съобщава за случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика. Някои от тези пациенти са имали и преди това ангиоедем, при лечение с други лекарствени продукти, включително АСЕ инхибитори. Валтензам Комп трябва да се спре незабавно при пациентите, които получат ангиоедем и не трябва да се прилага отново.

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

Сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето/постмиокарден инфаркт
Като последствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщавани за валсартан. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност и или постмиокарден инфаркт трябва да включва винаги оценка на бъбречната функция.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неисхемична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

При пациенти със сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето се препоръчва повишено внимание, особено при максималната доза Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като съществуващите данните при тази популация пациенти са ограничени.

Аортна и митрална клапна стеноза
Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с митрална клапна стеноза или значима аортна стеноза, която не е високостепенна.

Бременност
Лечение с ангиотензин II рецепторни блокери (АIIРБ) не трябва да започва по време на бременност. На пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АIIРБ не се счита за жизнено необходимо. При установяване на бременност лечението с АIIРБ трябва да се преустанови незабавно и ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Първичен хиперaлдостеронизъм
Пациенти с първичен хиперaлдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния блокер валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана. Поради тази причина Валтензам Комп не се препоръчва при тази популация.

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

Други метаболитни нарушения
Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Поради хидрохлоротиазидната компонента Валтензам Комп е противопоказан при симптоматична хиперурикемия. Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да предизвика или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Валтензам Комп е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Валтензам Комп трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. По време на лечението с тиазиди серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Фоточувствителност
Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Валтензам Комп 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.

Остра закритоъгълна глаукома
Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение.

Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

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

Старческа възраст (на 65 или повече години)
При пациенти в старческа възраст се препоръчва повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, особено при прилагане на максималната доза Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ 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, АРБ или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Немеланомен рак на кожата
В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином

(БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид. Фотосенсибилизиращите ефекти на хидрохлоротиазид могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи хидрохлоротиазид, 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 хидрохлоротиазид може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност
След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Валтензам Комп 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
Натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията на Валтензам Комп с други лекарствени продукти. Следователно, в тази точка е представена информация единствено за известните при отделните активни вещества взаимодействия с други лекарствени продукти.

Важно е да се има предвид, че Валтензам Комп може да засили хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Не се препоръчва едновременно приложение

Отделни компонентни на Валтензам Комп	**Известни взаимодействия със следните средства**	**Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти**
Валсартан и НСТ	Литий	Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан или тиазидни диуретици. Тъй като бъбречният клирънс на лития се понижава от тиазидите, е възможно рискът от литиева токсичност допълнително да се повиши при прием на Валтензам Комп. Поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване на серумните нивата на литий при едновременна употреба..

Валсартан	Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий	Ако се сметне за необходимо едновременно с валсартан да се предпише лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва често мониториране на плазмените нива на калий.
Амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността на амлодипин може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

<u>Изисква се повишено внимание при едновременно приложение</u>

Отделни компонентни на Валтензам Комп	**Известни взаимодействия със следните средства**	**Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти**
Амлодипин	CYP3A4 *инхибитори* (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.
	CYP3A4 индуктори (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, *Hypericum perforatum* [жълт кантарион])	При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).
	Симвастатин	Многократното приложение на 10 mg амлодипин едновременно с 80 mg симвастатин повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. При пациентите на лечение с амлодипин се препоръчва понижаване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно.
	Дантролен (инфузия)	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се

		избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.
	Такролимус	При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.
Валсартан и НСТ	*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни НСВПС*	НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект, както на ангиотензин II рецепторните блокери, така и на хидрохлоротиазид, когато се прилагат едновременно. Освен това едновременната употреба на Валтензам Комп и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на нивата на серумния калий. Поради тази причина в началото на лечението се препоръчва мониториране на бъбречната функция, както и адекватна хидратация на пациента.
Валсартан	*Инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или ефлукния транспортер (ритонавир)*	Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или на ефлукния транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.
НСТ	*Алкохол, барбитурати или наркотици*	Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефекг (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.
	Амантадин	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.
	Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет	Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вследствие на намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за п

		изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетичните вещества като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.
	Антидиабетни средства (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)	Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти.
	Метформин	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 с бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да засилят хипергликемичния ефект на диазоксид.
	Циклоспорин	Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.
	Цитотоксични средства	Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.
	Дигиталисови гликозиди	Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят като нежелани реакции, благоприятстващи появата на дигиталис- индуцирани сърдечни аритмии.
	Йод-контрастни вещества	В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йод- контрастни вещества.
	Йонообменни смоли	Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестрирамин или колестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.
	Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво	Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид може да се повиши при

	на калия	съвместно приложение с калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренокортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G и производни на салициловата киселина или антиаритмици. Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.
	Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия	Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици и др. Необходимо е повишено внимание при продължително приложение на тези лекарствени продукти.
	Лекарствени продукти, които биха могли да индуцират torsades de pointes	Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание, когато е свързан с лекарствени продукти, които биха могли да индуцират *torsades de pointes*, особено антиаритмици клас Ia и клас III и някои антипсихотици.
	Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)	Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се повиши дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.
	Метилдопа	Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на хидрохлоротиазид и метилдопа.
	Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр.тубокурарин)	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.
	Други антихипертензивни лекарствени продукти	Тиазидите потенцират антихипертензивното действие на другите антихипертензивни лекарства (напр. гванетидин, метилдопа, бета блокери, вазодилататори, блокери на калциевите канали, АСЕ инхибитори, АРБ и Директни Ренинови Инхибитори [ДРИ]).
	Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)	Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като

		норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.
	Витамин D и калциеви соли	Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. При пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. с хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиирани състояния) едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия посредством повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

Двойно блокиране на РААС с АРБ, АСЕ инхибитори или алискирен
Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ 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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Амлодипин
Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания върху животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато заболяването само по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан
Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АIIРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АIIРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните блокери (АIIРБ) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АIIРБ терапията се сметне за жизнено важно, пациентки с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АIIРБ трябва да се преустанови незабавно и ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АIIРБ по време на втория и третия триместър на бременността при хора може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АIIРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

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

Хидрохлоротиазид
Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид
Липсва опит от употребата на Валтензам Комп при бременни жени. Въз основа на съществуващите данни от проучвания с отделните компоненти, употребата на Валтензам Комп не се препоръчва през първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене
Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3–7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата. Употребата на Валтензам Комп не се препоръчва по време на кърмене. Ако Валтензам Комп се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниски. Предпочита се алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

Фертилитет
Няма клинични проучвания относно влиянието на Валтензам Комп върху фертилитета.

Валсартан
Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки или женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m^2 (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Амлодипин
При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване върху плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които приемат Валтензам Комп и шофират или работят с машини трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят умора и замайване.

Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи Валтензам Комп получат замайване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Валтензам Комп, представен по-долу се основава на клинични проучвания, проведени с Валтензам Комп и познатите профили на безопасност на отделните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Обобщение на профила на безопасност
Безопасността на Валтензам Комп е оценена при неговата максимална доза 10 mg/320 mg/25 mg в хода на едно контролирано краткосрочно (8 седмици) клинично проучване с 2 271 пациенти, 582 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции като цяло са били леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали преустановяване на лечението. По време на това активно контролирано клинично изпитване най-честите причини за преустановяване на лечението с Валтензам Комп са били замаяност и хипотония (0,7%).

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване с тройната комбинация не са наблюдавани значими нови или неочаквани нежелани реакции в сравнение с известните при терапия с отделните компоненти или с двойна комбинация.

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване наблюдаваните при комбинацията Валтензам Комп промени в лабораторните показатели са били минимални и в съответствие с фармакологичния механизъм на действие на отделните компоненти. Наличието на валсартан в тройната комбинация отслабва хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Табличен списък на нежеланите реакции
Следващите нежелани реакции, изброени според системо-органни класове по MedDRA и честота, се отнасят за Валтензам Комп (амлодипин/валсартан/HCT) и поотделно за амлодипин, валсартан и HCT. Много чести: ≥1/10; чести: ≥1/100 до <1/10; нечести: ≥1/1 000 до <1/100; редки: ≥1/10 000 до <1/1 000; много редки: <1/10 000, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системо-органни класове	**Нежелани реакции**	**Честота**			
		Валтензам Комп	**Амлодипин**	**Валсартан**	**HCT**
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)	-	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, костно-мозъчна недостатъчност	-	-	-	Много редки
	Понижен хемоглобин и хематокрит	-	-	С неизвестна честота	-
	Хемолитична анемия	-	-	-	Много редки
	Левкопения	-	Много редки	-	Много редки
	Неутропения	-	-	С неизвестна честота	-
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	-	Много редки	С неизвестна честота	Редки
	Апластична анемия	-	-	-	С неизвестна

					честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствител-ност	-	Много редки	С неизвестна честота	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	-	-	-
	Хиперкалиемия	Нечести	-	-	Редки
	Хипергликемия	-	Много редки	-	Редки
	Хиперлипидемия	Нечести	-	-	-
	Хиперурикемия	Нечести	-	-	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	-	-	-	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	-	-	Много чести
	Хипомагнезиемия	-	-	-	Чести
	Хипонатриемия	Нечести	-	-	Чести
	Влошаване на диабета	-	-	-	Редки
Психични нарушения	Депресия	-	Нечести	-	Редки
	Инсомния/наруше-ния на съня	Нечести	Нечести	-	Редки
	Промени в настроението	-	Нечести	-	-
	Обърканост	-	Редки	-	-
Нарушения на нервната система	Координационни нарушения	Нечести	-	-	-
	Замаяност	Чести	Чести	-	Редки
	Постурална замаяност, замаяност при усилие	Нечести	-	-	-
	Дисгеузия	Нечести	Нечести	-	-
	Екстрапирамиден синдром	-	С неизвестна честота	-	-
	Главоболие	Чести	Чести	-	Редки
	Хипертония	-	Много редки	-	-
	Летаргия	Нечести	-	-	-
	Парестезия	Нечести	Нечести	-	Редки
	Периферна невропатия; невропатия	Нечести	Много редки	-	-
	Сомнолентност	Нечести	Чести	-	-
	Синкоп	Нечести	Нечести	-	-
	Тремор	-	Нечести	-	-
	Хипоестезия	-	Нечести	-	-
Нарушения на очите	Остра закритоъгълна глаукома	-	-	-	С неизвестна честота
	Зрителни нарушения	-	Нечести	-	-
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	-	Редки
	Хороидален излив	-	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Нечести	-	-
	Вертиго	Нечести	-	Нечести	-

Сърдечни нарушения	Палпитации	-	Чести	-	-
	Тахикардия	Нечести	-	-	-
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	-	Много редки	-	Редки
	Миокарден инфаркт	-	Много редки	-	-
Съдови нарушения	Зачервяване	-	Чести	-	-
	Хипотония	Чести	Нечести	-	-
	Ортостатична хипотония	Нечести	-	-	Чести
	Флебит, тромбофлебит	Нечести	-	-	-
	Васкулит	-	Много редки	С неизвестна честота	-
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести	-
	Диспнея	Нечести	Нечести	-	-
	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)	-	-	-	Много редки
	Респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит	-	-	-	Много редки
	Ринит	-	Нечести	-	-
	Възпалено гърло	Нечести	-	-	-
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести	Редки
	Лош дъх	Нечести	-	-	-
	Промени в чревната перисталтика	-	Нечести	-	-
	Констипация	-	-	-	Редки
	Намален апетит	-	-	-	Чести
	Диария	Нечести	Нечести	-	Редки
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	-	-
	Диспепсия	Чести	Нечести	-	-
	Гастрит	-	Много редки	-	-
	Хиперплазия на венците	-	Много редки	-	-
	Гадене	Нечести	Чести	-	Чести
	Панкреатит	-	Много редки	-	Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	-	Чести
	Интестинален ангиоедем			Много редки	
Хепатобилиарни нарушения	Отклонения в чернодробните функционални изследвания, включително повишаване на серумния	-	Много редки**	С неизвестна честота	-

	билирубин				
	Хепатит	-	Много редки	-	-
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	-	Много редки	-	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	-	Нечести	-	-
	Ангиоедем	-	Много редки	С неизвестна честота	-
	Булозен дерматит	-	-	С неизвестна честота	-
	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес	-	-	-	Много редки
	Еритема мултиформе	-	Много редки	-	С неизвестна честота
	Екзантема	-	Нечести	-	-
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести	-	-
	Реакции на фоточувствител-ност*	-	Много редки	-	Редки
	Пруритус	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	-
	Пурпура	-	Нечести	-	Редки
	Обрив	-	Нечести	С неизвестна честота	Чести
	Промяна в цвета на кожата	-	Нечести	-	-
	Уртикария и други видове на обрив	-	Много редки	-	Чести
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза	-	С неизвестна честота	-	Много редки
	Ексфолиативен дерматит	-	Много редки	-	-
	Синдром на Stevens-Johnson	-	Много редки	-	-
	Оток на Quincke	-	Много редки	-	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединител-ната тъкан	Артралгия	-	Нечести	-	-
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	-	-
	Оток на ставите	Нечести	-	-	-
	Мускулни спазми	Нечести	Нечести	-	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	Нечести	-	-	-
	Миалгия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	-
	Болки в крайниците	Нечести	-	-	-
	Оток на глезените	-	Чести	-	-
Нарушения на бъбреците и пикочните	Повишен креатинин в кръвта	Нечести	-	С неизвестна честота	
	Микционни	-	Нечести	-	

пътища	нарушения				
	Никтурия	-	Нечести	-	-
	Полакиурия	Чести	Нечести	-	-
	Бъбречна дисфункция	-	-	-	С неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност	Нечести	-	-	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	-	-	С неизвестна честота	Редки
Нарушения на възпроизво-дителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести	-	Чести
	Гинекомастия	-	Нечести	-	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Абазия, нарушения в походката	Нечести	-	-	-
	Астения	Нечести	Нечести	-	С неизвестна честота
	Дискомфорт, неразположение	Нечести	Нечести	-	-
	Умора	Чести	Чести	Нечести	-
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	Нечести	Нечести	-	-
	Оток	Чести	Чести	-	-
	Болка	-	Нечести	-	-
	Пирексия	-	-	-	С неизвестна честота
Изследвания	Повишени липиди		-		Много чести
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	-	-	-
	Повишаване на пикочната киселина в кръвта	Нечести	-	-	
	Глюкозурия				Редки
	Понижен калий в кръвта	Нечести	-	-	-
	Повишен калий в кръвта	-	-	С неизвестна честота	-
	Наддаване на тегло	Нечести	Нечести	-	-
	Спадане на тегло	-	Нечести	-	-

* Вижте точка 4.4 "Фоточувствителност"

** Най-често свързано с холестаза

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 хидрохлоротиазид 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 на 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.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
Няма опит със случаи на предозиране с Валтензам Комп. Главният симптом на предозиране с валсартан е евентуално изразена хипотония със замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и възможно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход при предозиране с амлодипин.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид
Клинично значимата хипотония поради предозиране с Валтензам Комп изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Амлодипин
Ако продуктът е погълнат наскоро може да се обмисли предизвикване на повръщане или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на амлодипин. Амлодипин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Валсартан
Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Хидрохлоротиазид
Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти. Не е установена степента на очистване на хидрохлоротиазид при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средствата, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери, други комбинации, АТС код: C09DX01

Механизъм на действие
Валтензам Комп е комбинация от три антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм за контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, валсартан към класа на ангиотензин II рецепторните блокери, а хидрохлоротиазид към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клинична ефикасност и безопасност

Валтензам Комп е изпитван в двойно-сляпо, активно контролирано проучване при пациенти с хипертония. Общо 2 271 пациенти с умерена до тежка хипертония (средното изходно систолно/диастолно артериално налягане е 170/107 mmHg) са лекувани с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg, амлодипин/валсартан 10 mg/320 mg или хидрохлоротиазид/амлодипин 25 mg/10 mg. В началото на проучването на пациентите са назначени по-ниски дози от предписаните им терапевтични комбинации и впоследствие на 2 седмица са титрирани до пълните им терапевтични дози.

На 8 седмица средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане е 39,7/24,7 mmHg с Валтензам Комп, 32,0/19,7 mmHg с валсартан/хидрохлоротиазид 33,5/21,5 mmHg с амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg с амлодипин/хидрохлоротиазид. Тройната комбинация превъзхожда статистически значимо всяка една от трите двойни комбинации в понижаването на диастолното и систолното артериално налягане. Понижаването на систолното/диастолното артериално налягане с Валтензам Комп е с 7,6/5,0 mmHg по-голямо, отколкото с валсартан/хидрохлоротиазид, с 6,2/3,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/валсартан и с 8,2/5,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/хидрохлоротиазид. Оптималният антихипертензивен ефект се постига след 2 седмичен прием на максималната доза Валтензам Комп. Статистически по-голям процент пациенти постигат контрол върху артериалното си налягане (<140/90 mmHg) с Валтензам Комп (71%) в сравнение с всяка една от трите двойни комбинации (45-54%) ($p<0,0001$).

В подгрупа от 283 пациенти, анализ фокусиран върху амбулаторното мониториране на артериалното налягане, показва клинично и статистически по-голямо понижение на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане, при лечение с тройната комбинация спрямо валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

Амлодипин

Механизъм на действие

Амлодипин, който влиза в състава на Валтензам Комп инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху гладката съдова мускулатура, което води до намаляване на периферното съдово съпротивление и оттам на артериалното налягане.

Фармакодинамични ефекти

Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и съдовата гладка мускулатура са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в тези клетки през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта, както при млади, така и при пациенти в старческа възраст.

При пациенти с хипертония и с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на скоростта на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

При пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на dP/dt, или на левокамерното и диастолното налягане или обем, както и при другите блокери на калциевите канали. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Амлодипин е проучван при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски документирана исхемична болест на сърцето.

Клинична ефикасност и безопасност
Употреба при пациенти с хипертония
Рандомизирано двойно-сляпо проучване за заболеваемост и смъртност ALLHAT (Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп) (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително предшестващ миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност – холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или не-фатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] P <0,001). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Валсартан
Механизъм на действие
Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер. Той въздейства селективно върху AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II.

Клинична ефикасност и безопасност
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 пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава повече от 24 часа след приема.

При многократно приложение максимална редукция на артериалното налягане с всяка доза, обикновено се постига в рамките на 2-4 седмици.

Хидрохлоротиазид

Механизъм на действие

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. 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 хлор 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.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на хидрохлоротиазид (кумулативно ≥50 000 mg) е свързана с коригирано отношение на шансовете (OR) 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% CI: 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 хидрохлоротиазид: за 633 случаи 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% CI: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0- 4,9) за висока употреба (~25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид във всички подгрупи на педиатричната популация при есенциална хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Други: двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

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

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 АСЕ инхибитори и АРБ.

АСЕ инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

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 АСЕ инхибитор или АРБ 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност
Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид
След перорално приложение на Валтензам Комп при здрави възрастни доброволци максимални плазмени концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се достигат съответно за 6-8 часа, 3 часа и 2 часа. Скоростта и степента на абсорбцията на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при Валтензам Комп са същите, както при самостоятелно им прилагане.

Амлодипин
Абсорбция
След перорално самостоятелно приложение на терапевтична доза амлодипин, максимална плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение
Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация
Амлодипин се метаболизира екстензивно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране
Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарни плазмени концентрации се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират чрез урината.

Валсартан
Абсорбция
След перорално самостоятелно приложение на валсартан максимални плазмени концетрации се достигат на 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определена чрез AUC) на валсартан с около 40% и максималната плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

Разпределение
Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Биотрансформация
Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидрокси метаболит в ниски концентрации (по- малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминиране
Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{½\alpha}$ <1 час и $t_{½\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира основно чрез фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречният клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид
Абсорбция
Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (T_{max} около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение 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.

Биотрансформация
Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество.

Елиминиране
Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални популации
Педиатрични пациенти (на възраст под 18 години)
Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Пациенти в старческа възраст (на 65 и повече години)
Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. При пациентите в старческа възраст има тенденция клирънсът на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и елиминационния полуживот. Средната системна AUC за валсартан е по-висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Системната експозиция на валсартан е леко повишена при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите пациенти, но това няма клинично значение.

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

Тъй като трите вещества се понасят еднакво добре както от по-младите пациенти, така и от пациентите в старческа възраст се препоръчва нормална схема на прилагане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане
Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Поради тази причина пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане могат да приемат обичайната начална доза (вж. точка 4.2 и 4.4).

При наличие на бъбречно увреждане средните максимални плазмени концентрации и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Валтензам Комп е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или на диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане
Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин, който води до покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) средно е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групирани по възраст, пол и тегло). Поради валсартановата компонента Валтензам Комп е противопоказан при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид
В редица предклинични проучвания за безопасност с амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Валтензам Комп), проведени при различни животински видове, липсват доказателства за системна или таргетна органна токсичност, които да окажат негативно влияние върху клиничната употреба на Валтензам Комп при хора.

Предклинични проучвания за безопасност с продължителност до 13 седмици са проведени с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове. Комбинацията води до очаквано понижение на показателите на червената кръвна редица (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), повишаване на серумната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумния калий, юкстагломеруларна хиперплазия в бъбрека и фокални ерозии в жлезистия стомах при плъхове. Всички тези промени са обратими след 4-седмичен възстановителен период и се смята, че са вследствие засилване на фармакологичните ефекти.

Комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е изследвана за генотоксичност и канцерогенност, тъй като липсват доказателства за някакво взаимодействие между отделните вещества, които са отдавна на пазара. Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид са изследвани поотделно за генотоксичност и канцерогенност с негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m^2). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижаване на плътността на спермата и на броя на зрелите сперматиди и сертолиеви клетки.

Канцерогенеза, мутагенеза

Няма данни за канцерогенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най- високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m^2) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При неклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на уреята в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в сравними дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишение на уреята и креатинина в кръвта.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което

води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Валтензам Комп 5 mg/160 mg/12.5 mg филмирани таблетки
Ядро на таблетката
Микрокристална целулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Талк

Покритие на таблетката
Поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Макрогол 4000 (E1521)
Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)
Натриев бикарбонат (E500(ii))

Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Ядро на таблетката
Микрокристална целулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Талк

Покритие на таблетката
Поливинилов алкохол (E1203)
Талк (E553b)
Жълт железен оксид (E172)
Макрогол 4000 (E1521)
Титанов диоксид (E171)
Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)
Натриев бикарбонат (E500(ii))
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

HDPE бутилка: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Al блистери
Видове опаковки: 14, 28, 30, 56, 90 и 98 филмирани таблетки

HDPE бутилки с PP капачка
Видове опаковки: 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Валтензам Комп 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Рег. № 20200136

Валтензам Комп 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Рег. № 20200137

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

Дата на първо разрешаване: 18 август 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА