

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсаркон-Ко 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Valsarcon-Co 160 mg/12,5 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

### Помощни вещества с известно действие:

Една филмирана таблетка съдържа 120,00 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Тъмночервени, елипсоидни, със скосени ръбове, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, гравирани с "I" от едната страна и "62" от другата страна, с размери 17,5 mm x 8,7 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Хипертония

Препоръчаната доза Валсаркон-Ко е един път дневно. Препоръчва се индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. При всеки случай е необходимо да се прави покачващото титриране на дозата на отделните компоненти, за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции.

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

След започване на терапията трябва да се направи оценка на клиничния отговор спрямо Валсаркон-Ко и ако не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максимални валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ</b> ...
Кратка характеристика на продукта - П.
Към Рег. № <u>2016 0352</u>
Разрешение № <u>B6/14757p-61116</u>
Одобрение № ..... / <u>06-12-2022</u>



Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици.

При повечето пациенти максимален ефект се наблюдава в рамките на 4 седмици. Независимо от това, при някои пациенти може да е необходимо лечение 4-8 седмици. Това трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

#### Начин на приложение

Валсаркон-Ко може да се прилага независимо от приема на храна и да се приема с вода.

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация (GFR) >30 ml/min). Поради хидрохлоротиазидната компонента Валсаркон-Ко е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и анурия (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (вж. точка 4.4). Не е установена препоръчителна доза за хидрохлоротиазид при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Поради наличието на валсартан Валсаркон-Ко е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с билиарна цироза и холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

##### *Пациенти в старческа възраст*

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

##### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата на Валсаркон-Ко при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), анурия.
- Рефлекторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.
- Едновременното приложение на Валсаркон-Ко с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

#### Промени в нивата на серумните електролити

##### *Валсартан*

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

##### *Хидрохлоротиазид*

При лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за хипокалиемия. Препоръчва се често мониториране на нивата на серумния калий.



тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Екскрецията на калций намалява под влиянието на тиазидните диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия. Както при всички пациенти, получаващи диуретично лечение, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

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

Пациенти, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за поява на клинични признаци на воден или електролитен баланс. При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, които получават високи дози диуретици в редки случаи след започване на терапия с Валсаркон-Ко може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемният дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с Валсаркон-Ко.

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

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност или след прекаран миокарден инфаркт винаги трябва да включва и оценка на бъбречната функция. Приложението на Валсаркон-Ко при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е проучвано.

Следователно не може да се изключи, че поради инхибиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон прилагането на Валсаркон-Ко може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция. Валсаркон-Ко не трябва да се прилага при тези пациенти.

#### Стеноза на бъбречната артерия

Валсаркон-Ко не трябва да се прилага за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти е възможно повишаване на стойностите на серумните нива на урея и креатинин.

#### Първичен хипералдостеронизъм

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

#### Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ОХКМ).

#### Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс >30 ml/min (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калций, креатинин и пикочна киселина при прилагане на Валсаркон-Ко при пациенти с бъбречно увреждане.

#### Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Валсаркон-Ко при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.



### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Валсаркон-Ко трябва да се употребява с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2). Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб, тъй като малки промени във водно електролитния баланс може да предизвика чернодробна кома.

### Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са докладвани случаи на ангиоедем, включително подуване на ларинкса и глотиса, предизвикващо обструкция и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика. Някои от тези пациенти са имали в миналото ангиоедем от други лекарства, включително ACE инхибитори. При възникване на ангиоедем, приема на Валсаркон-Ко трябва да се преустанови незабавно и да не се прилага повторно (вж. точка 4.8).

### 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 холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство. Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно леко повишаване на нивата на серумния калций при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждането на изследвания на паратиреоидните функции.

### Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако реакцията на фоточувствителност възникне в хода на лечението, се препоръчва 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

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs) по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти се прецени като съществена, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

### Общи

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

### Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, се свързва с идиосинкратични реакции в резултат на остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно силно намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмица от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението.



Терапията с хидрохлоротиазид трябва да се прекрати възможно най-бързо. Може да се наложи незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане не може да се контролира. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват предишно лечение със сулфонамиди или алергия към пеницилин.

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

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

Ако терапията с двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система се счита за крайно необходима, тя трябва да се провежда при стриктен лекарски контрол и проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

#### Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт (вж. точка 6.1).

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

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

#### Не се препоръчва едновременна употреба

##### Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба с АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Тъй като тиазидните диуретици намаляват бъбречния клирънс на литий, се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен допълнително с Валсаркон-Ко. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

#### Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

##### Други антихипертензивни агенти

Валсаркон-Ко може да повиши ефикасността на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. гванетидин, метилдопа, вазодилататори, АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), бета-блокери, калциеви антагонисти) и директни ренинови инхибитори (ДРИ)).

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

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини. Клиничното значение на този ефект е неустановено и недостатъчно, че да бъдат спрени.

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

НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните антагонисти, така и на хидрохлоротиазида при едновременно приложение. Освен това, едновременното прилагане на Валсаркон-Ко и НСПВС може да доведе до намаляване на бъбречната функция повишаване нивата на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.



### Взаимодействия, свързани с валсартан

- *Двойна блокада на ренин-ангиотензиновата система (RAS) с ангиотензин II рецепторни антагонисти (ARBs), ACE инхибитори, или алискирен*

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

- *Не се препоръчва едновременната употреба*

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

Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, който засяга калиевите нива в комбинация с валсартан, препоръчва се следене на плазмените нива на калий.

- *Транспортери*

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

### Липса на взаимодействия

При проучвания за лекарствено взаимодействие с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия с 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 Валсаркон-Ко (вж. „Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид“).

### Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

*Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба*

- *Лекарствени продукти, повлияващи нивото на калий.*

Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазида може да се повиши при едновременното приложение на калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ.

Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия (вж. точка 4.4).

- *Лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат предизвикат torsades de pointes, най-вече клас Ia и клас III антиаритмици и някои антипсихотици.

- *Лекарствени продукти, повлияващи на серумното ниво на натрий*

Ефектът на хипонатриемия на диуретиците може да се засили при едновременното приложение с лекарства, като антидепресанти, антипсихотици, андипилептици и т.н. **Необходимо е повишено внимание при продължително лечение с тези лекарства.**

- *Дигиталисови гликозиди*

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят като резултат от комбинация с дигиталисови гликозиди, което може да доведе до усложнения. Тези комбинации могат да предизвикат реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 4.4).



- *Калциеви соли и витамин D*

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачането на серумния калций. Едновременното приложение на тиазиден тип диуретици с калциеви соли може да доведе до хиперкалциемия при пациенти, предразположени към хиперкалциемия (напр. хиперпаратиреодизъм, злокачествено заболяване или състояния предопределени от витамин D) чрез повишаване на тубулната реабсорбция на калция.

- *Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)*

Тиазидните диуретици може да окажат влияние върху глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите.

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

- *Бета-блокери и диазоксид*

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

- *Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)*

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

- *Антихолинергични лекарствени препарати и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните лекарствени продукти (напр. атропин, бипиредин), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обрато, очаква се прокинетиците лекарства, като цизаприд да понижат бионаличността на тиазидните диуретици.

- *Амантадин*

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

- *Йонообемни смоли*

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин и холестипол. Това може да доведе до суб-терапевтичен ефект на тиазидните диуретици. Обаче, разпределянето на дозата хидрохлоротиазид и смола, така че хидрохлоротиазид да се прилага най-малко 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на смоли, може да сведе до минимум взаимодействието им.

- *Цитотоксични лекарствени продукти*

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

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

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетно-мускулните релаксанти, като производните на кураре.





- *Циклоспорин*

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

- *Алкохол, барбитурати или наркотични вещества*

Едновременното приложение на тиазидни диуретици със субстанции, които също притежават понижаваш кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване активността на симпатиковата нервна система или директната вазодилататорна активност) може да потенцира ортостатична хипотония.

- *Метилдопа*

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

- *Карбамазепин*

Пациентите, приемащи хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепин, могат да развият хипонатриемия. Поради тази причина такива пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от хипонатриемични реакции и да бъдат внимателно проследявани.

- *Йодни контрастни средства*

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

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

##### Валсартан

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни, независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни антагонисти, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 4.4 "Предклинични данни за безопасност").

В случай на експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и масата на новородени, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).



### Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

### Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. Поради тази причина не се препоръчва прием на Валсаркон-Ко по време на кърмене. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност и умора.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и лабораторни находки, настъпващи по-често при валсартан плюс хидрохлоротиазид спрямо плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период, са представени по-долу по системно-органични класове. Нежеланите реакции, за които се знае, че настъпват при прилагане на отделните съставки самостоятелно, но които не са наблюдавани при клиничните проучвания, могат да възникнат в хода на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи, според следната конвенция:

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), включително отделни съобщения.

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

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

За всички НЛР, съобщени от постмаркетинговия опит и лабораторните находки, не е възможно да се приложи никаква честота на НЛР и поради това те са упоменати с "неизвестна" честота.

- Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

Система/орган	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Дехидратация	Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Много редки
	Парастезии	Нечести
	Синкоп	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Замъгляване на зрението	Нечести
Нарушения на ухото и	Тинитус	Нечести



лабиринта		
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Нечести
	Некардиогенен белодробен оток	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	Нечести
	Артралгия	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушена бъбречна функция	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Нечести
Изследвания	Повишаване на серумните нива на пикочна киселина, билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, повишаване на азота в кръвта, неутропения	С неизвестна честота

*Допълнителна информация за отделните съставки*

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на Валсаркон-Ко, дори да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания или по време на постмаркетинговия период.

• *Таблица 2. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан*

Система/орган	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, тромбоцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, включително серумна болест	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен серумен калий, хипонатриемия	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Нечести
Съдови нарушения	Васкулит	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Нечести
Хепато-билиарни нарушения	Повишение на показателите за чернодробна функция	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем, булозен дерматит, обрив, сърбеж	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота



• Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции при хидрохлоротиазид

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

Система/орган	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	Редки
	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, костно-мозъчна недостатъчност	Много редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, повишено ниво на липиди в кръвта	Много често
	Хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия	Често
	Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия и влошаване на диабетното метаболитно състояние	Редки
	Хипохлоремична алкалоза	Много редки
Психични нарушения	Депресия, нарушаване на съня	Редки
Нарушения на очите	Зрителни увреждания	Редки
	Остра закритоъгълна глаукома	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Редки
Сърдечни нарушения	Сърдечни аритмии	Редки
Съдови нарушения	Постурална хипотония	Често
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Загуба на апетит, умерено гадене и повръщане	Често
	Запек, стомашно-чревен дискомфорт, диария	Редки
	Панкреатит	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно заболяване, остра бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота
Хепато-билиарни нарушения	Интрахепатална холестаза или жълтеница	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария и друг вид обрив	Често
	Фоточувствителност	Редки
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожен лупус, подобни на лупус еритематодес кожни реакции, реактивна на кожен лупус еритематодес	Много редки
	Еритема мултиформе	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, астения	С неизвестна честота



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Чести

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. В допълнение, при предозиране с хидрохлоротиазидната съставка могат да възникнат следните признаци и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитен дисбаланс, свързан със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

### Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите. От първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус. В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се предприеме заместване с обемозаместващи и солеви разтвори.

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа поради стабилното му свързване с плазмените протеини, от друга страна с диализа може да се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, валсартан и диуретици;

АТС код: C09DA03

#### Валсартан/хидрохлоротиазид

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияни се от лечението <140/90 mmHg или понижаване на СААН >20 mmHg или понижаване на ДАН >10 mmHg, е значително по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25%).



В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 160 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в понижението на АН между дозите от 160/25 mg и 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение >10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%) в сравнение с валсартан 160 mg (49%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (12,7/9,3 mmHg) и валсартан 160 mg (12,1/9,4 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение >10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо (29%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид 25 mg (54%), и валсартан 160 mg (59%).

В контролирани клинични проучвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава дозозависимо понижението на нивата на серумния калий. Понижението в нивата серумния калий е по-често при пациентите, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващият ефект на валсартан.

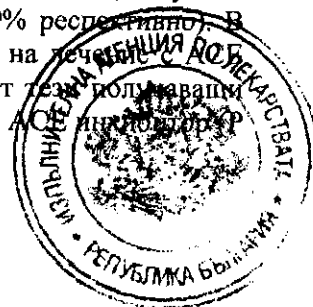
На този етап не са известни ползите от комбинацията на валсартан с хидрохлоротиазид по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и болестност.

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

### Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ<sub>1</sub> рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ<sub>2</sub> рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ<sub>1</sub> рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ<sub>1</sub> рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ<sub>1</sub> рецептора, отколкото към АТ<sub>2</sub> рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително (P <0,05) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6% срещу 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан, и 19,0% от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор (P < 0,05).



Прилагането на валсартан при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане, без да влияе върху сърдечната честота.

При повечето пациенти след прилагане на единична перорална доза, антихипертензивният ефект настъпва до два часа, а пикът на понижаване на кръвното налягане настъпва до 4-6 часа. Антихипертензивен ефект продължава над 24 часа след приема. При многократно приложение, антихипертензивният ефект се наблюдава в рамките на 2 седмици, а максималните ефекти се постигат в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на продължителна терапия. При комбинация с хидрохлоротиазид се постига значително понижаване на кръвното налягане. Внезапното спиране на лечението с валсартан не се свързва с ребаунд хипертония или други нежелани реакции.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 и микроалбуминурия е доказано, че валсартан намалява екскрецията на албумин. При проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) показва, че има понижено отделяне на албумин в урината при прием на валсартан (80-160 мг / ден) спрямо амлодипин (5-10 мг / ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже), с микроалбуминурия (валсартан: 58 µg / мин; амлодипин: 55,4 µg / мин), с нормално или високо кръвно налягане и със запазена бъбречна функция (на креатинина в кръвта <120 µmol / l). На 24-тата седмица, отделянето на албумин в урината е намалено ( $p < 0,001$ ) с 42% (-24,2 µg / мин; 95% CI: -40,4 до -19,1) при прием на валсартан и с около 3% (-1,7 µg / мин; 95% CI: - 5,6 до 14,9) при прием на амлодипин, независимо от същите темпове на намаляване на кръвното налягане в двете групи.

Проучването Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) доказва ефективността на валсартан при намаляване на понижено отделяне на албумин при 391 пациенти с хипертония (150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средно = 102 µg / мин; 20-700 µg / мин ) и запазена бъбречна функция (средните стойности на креатинина = 80 µmol / l). Пациентите са били рандомизирани на една от 3 дози на валсартан (160, 320 и 640 mg / ден) в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да се определи оптималната доза на валсартан за понижаване на отделянето на албумин в урината при пациенти с хипертония и диабет тип 2. Към 30-та седмица, процентната промяна в пониженото отделяне на албумин в урината е била значително намалена с 36 % спрямо изходните стойности с валсартан 160 mg (95% доверителен интервал: от 22 до 47%), и с 44% с валсартан 320 mg (95% доверителен интервал: от 31 до 54%). Изводът е, че приемат на 160-320 mg валсартан, води до клинично значимо понижение на отделяне на албумин в урината при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

### *Пресен миокарден инфаркт*

VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) е рандомизирано контролирано, многонационално, двойно-сляпо проучване при 14 703 пациенти с остър миокарден инфаркт и признаци, симптоми или радиологични данни за застойна сърдечна недостатъчност и/или данни за левокамерна систолна дисфункция (проявена като фракция на изтласкване < 40% чрез радионуклидна вентрикулография или < 35% чрез ехокардиография или вентрикулна контрастна ангиография). Пациентите са рандомизирани спрямо валсартан, каптоприл или комбинация от двата в рамките на 12 часа до 10 дни след началото на симптомите на миокарден инфаркт. Средният период на лечение е две години. Първичната крайна точка е времето до настъпване на смърт поради всякакви причини.

Валсартан е също толкова ефективен, колкото каптоприл по отношение на намаляването на общата смъртност след миокарден инфаркт. Общата смъртност е подобна в групите с валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацията на валсартан с каптоприл не добавя допълнителна полза спрямо лечението само с каптоприл. Няма разлика между валсартан и каптоприл по отношение на общата смъртност в зависимост от пола, расата, изходните терапии или основното заболяване. Валсартан е ефективен и удължаване на времето до, и в редуциране на сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализации по повод на сърдечна недостатъчност, повторен миокарден инфаркт, реанимирано спиране на сърцето и нефатален инсулт (вторична съставна крайна точка).



Профилът на безопасност на валсартан съответства на клиничното протичане при пациентите, лекувани след прекаран миокарден инфаркт. По отношение на бъбречната функция е наблюдавано удвояване на серумния креатинин при 4,2% от пациентите, лекувани с валсартан, 4,8% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 3,4% от пациентите, лекувани с каптоприл. Прекъсване поради различни видове бъбречна дисфункция настъпват при 1,1% от пациентите, лекувани с валсартан, 1,3% от пациентите, лекувани с валсартан + каптоприл, и 0,8% от пациентите, лекувани с каптоприл. Оценка на бъбречната функция трябва да бъде включена в общата оценка на пациентите, прекарвали миокарден инфаркт.

Няма разлика в общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемостта, когато се прилагат бета-блокери едновременно с комбинацията валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независимо от проучваното лечение смъртността е по-ниска в групата на пациентите, лекувани с бета-блокери, което показва, че познатата полза от бета-блокерите при тази популация се потвърждава в това проучване.

#### *Други: двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Две големи рандомизирани контролирани проучвания - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) — проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокери. 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 ангиотензин II-рецепторни блокери. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокери 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 инсулта са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl<sup>-</sup>, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената концентрация и активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на концентрацията на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II.





едновременно прилагане с валсартан редуцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазида е намалена с около 30 % при едновременно прилагане с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително при едновременно прилагане с хидрохлоротиазид. Наблюдаваното взаимодействие не оказва влияние при употреба на комбинацията валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични проучвания са показали явен антихипертензивен ефект, по-голям от постигнатия при активните вещества, приложени поотделно или при плацебо.

### Валсартан

#### Абсорбция

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа при таблетки. Средната абсолютна бионаличност е 23% при таблетки. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

### Хидрохлоротиазид

#### Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ( $t_{max}$  около 2 ч). Покачването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Влиянието на храненето на абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, е малък и без клинично значение. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорален прием е 70%.



### Разпределение

Кинетиката на разпределение и елиминиране като цяло е описана от биекспоненциална функция на разпад. 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 1,8 пъти повече, отколкото в плазмата.

### Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира основно непроменен. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с полуживот средно от 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно дозиране и натрупването е минимално при прием веднъж дневно. Повече от 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

### Специални групи пациенти

#### *Пациенти в старческа възраст*

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

#### *Бъбречно увреждане*

При прилагане на препоръчаната доза на Валсаркон-Ко не се изисква коригиране на дозата при пациенти със скорост на гломерулната филтрация (GFR) 30-70 ml/min.

Няма данни за прилагането на Валсаркон-Ко при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и при пациенти на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен чрез диализа.

При наличие на бъбречна дисфункция, средният плазмен пик и AUC стойности на хидрохлоротиазид се увеличават и скоростта на отделяне на урина намалява. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава 3-кратно увеличение на AUC стойностите на хидрохлоротиазид. При пациенти с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC стойностите. Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3)

#### *Чернодробно увреждане*

Във фармакокинетично изпитване при пациенти с лека (n=6) до умерена (n=5) чернодробна дисфункция експозицията на валсартан се повишава приблизително 2 пъти спрямо здрави доброволци (вж. точки 4.2 и 4.4).

Липсват данни за употребата на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3). Чернодробните заболявания не повлияват значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

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

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционални фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост по-слабо



наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m<sup>2</sup> (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg). При предклинични 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 плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/kg/ден (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозети в подобни дози има подобни, но по-тежки промени, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинини. Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юктагломерулни 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 юктагломерулни клетки.

#### Педиатрична популация

Ежедневното перорално приложение на валсартан при новородени/млади плъхове (от 7-ми до 70-ти постнатален ден) в дози 1 mg/kg/ден (около 10-35% от максималната препоръчвана педиатрична доза 4 mg/kg/ден на база системна експозиция) предизвиква трайно, необратимо бъбречно увреждане. Споменатите последици представляват очакван агравирани фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторните блокери, като подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са били подложени на лечение през първите 13 дни от живота им. Този период съвпада с 36-та гестационна седмица при хора, като понякога може да бъде удължен до 44 седмици след концепцията. Плъховете в ювенилното проучване на валсартан приемат валсартан до 70-ти ден и ефекти върху развитието на бъбреците (4-6 постнатални седмици) не могат да се изключат. Функционалното развитие на бъбрека е процес, който при хората продължава и през първата година от живота. Следователно, при деца на възраст <1 година не може да се изключи клинична значимост, докато при тези по-големи от 1 година предклиничните данни не показват никакви притеснения относно безопасността.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

Целулоза, микрокристална (PH-101)  
Лактоза монохидрат  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Кросповидон (Type B)  
Хипромелоза (5cPs)  
Натриев лаурилсулфат  
Целулоза, микрокристална (PH-112)  
Талк  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Готово за употреба филмово покритие (Кафяв цвят):  
Хипромелоза 6cPs (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)



Макрогол 8000  
Червен железен оксид (E172)  
Талк

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

2 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30 °С.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Валсаркон-Ко филмирани таблетки се предлагат в PVC/аклар – алуминиеви блистери.  
Един блистер съдържа 10 филмирани таблетки.  
Всяка картонена опаковка съдържа 3 блистера с общо 30 филмирани таблетки.

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

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ФАРМАКОНС АД  
бул. „Пейо К. Яворов” № 44 ет.1  
София 1164  
България

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

Регистрационен №: 20160352

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

Дата на първо разрешаване: 09/11/2016

Дата на последно подновяване:

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2022

