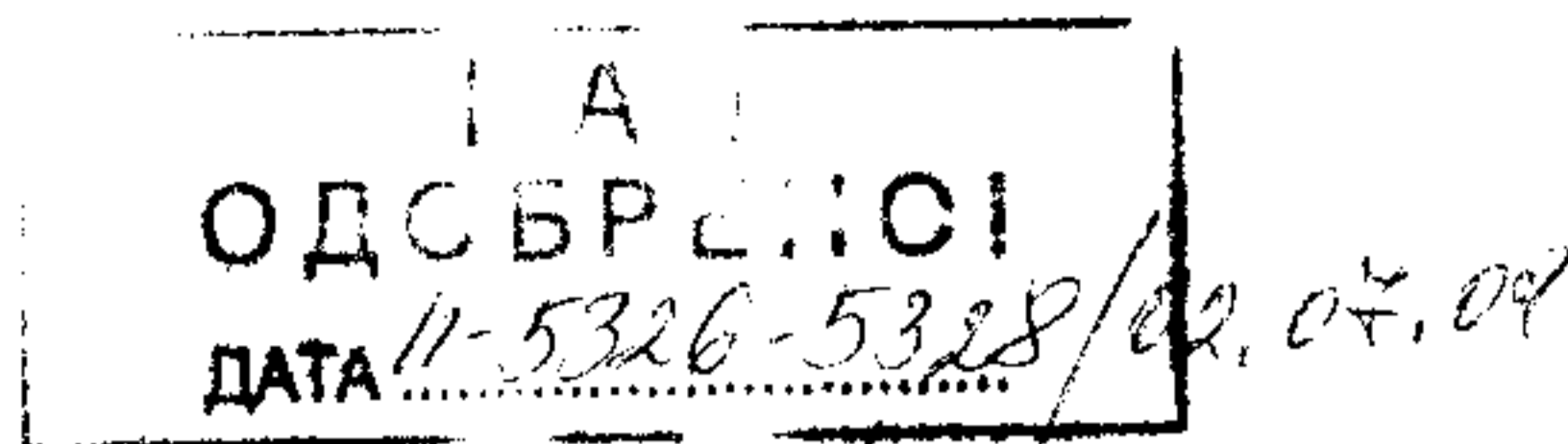


## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Co-Valsacor 80 mg/12.5 mg film-coated tablets  
Co-Valsacor 160 mg/12,5 mg film-coated tablets  
Co-Valsacor 160 mg/25 mg film-coated tablets

Ко-Валсакор 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Ко-Валсакор 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Ко-Валсакор 160 mg/25 mg филмирани таблетки



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Валсакор 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан (*valsartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

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

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

Ко-Валсакор 160 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества:

80 mg/12,5 mg

Една таблетка съдържа 16,27 mg лактоза.

160 mg/12,5 mg

Една таблетка съдържа 44,41 mg лактоза.

160 mg/25 mg

Една таблетка съдържа 32,54 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

80 mg/12,5 mg: филмираните таблетки са розови, овални, биконвексни.

160 mg/12,5 mg: филмираните таблетки са червено-кафяви, овални, биконвексни.

160 mg/25 mg: филмираните таблетки са светло кафяви, овални, биконвексни.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на артериална хипертония при възрастни.

Ко-Валсакор, комбинация от фиксирани дози, е показан при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Приложение

Перпоръчителната доза на Ко-Валсакор 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Ко-Валсакор 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Ко-Валсакор 160 mg/25 mg филмирани таблетки е една филмирана таблетка дневно. Препоръчва се индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти. Във всеки случай, титрирането на отделните компоненти при следващата доза трябва да е последващо, за да се намали рискът от хипотония и други нежелани реакции. Когато е уместно, от клинична гледна точка, би могло да се обсъди директно преминаване от монотерапия към комбинацията от фиксирани дози при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид, при условие, че препоръчаното титриране на дозата следва последователното титриране на отделните компоненти.

Клиничният отговор към Ко-Валсакор трябва да бъде оценен след започване на лечението, и ако кръвното налягане остава неконтролирано, дозата може да се увеличава с увеличаване на всеки един от компонентите до максимална доза от валсартан/хидрохлортиазид 320 mg/25 mg.

Антихипертензивният ефект реално настъпва в рамките на 2 седмици. При повечето пациенти, максимален ефект се наблюдава в рамките на 4 седмици. Въпреки това, при някои пациенти, може да е необходимо 4-8 седмици лечение. Това трябва да се вземе под внимание по време на титриране на дозата.

### Начин на приложение

Ко-Валсакор може да се приема със или без храна и трябва да бъде приеман с вода.

### Специални популации

#### *Бъбречна недостатъчност*

Не се изисква коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min). Поради едната съставка, хидрохлоротиазид, Ко-Валсакор е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да надвишава 80 mg (вж. точка 4.4). Ко-Валсакор е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### *Педиатрични пациенти*

Ко-Валсакор не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлортиазид, към лекарствени продукти, производни на сулфонамидите или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $<30$  ml/min), анурия.
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

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

##### Промени в нивата на серумните електролити

###### *Валсартан*

Едновременна употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други продукти, които могат да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.) не се препоръчва. При необходимост да се контролират нивата на калий.

###### *Хидрохлортиазид*

За хипокалиемия е съобщавано при лечение с тиазидни диуретици, включително и с хидрохлортиазид. Препоръчва се често проследяване на стойностите на серумния калий. Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлортиазид, е свързана с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлортиазид, увеличават отделянето на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Калциевата екскреция намалява от тиазидни диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия. Както при всички пациенти, получаващи диуретично лечение, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити на подходящи интервали от време.

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

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлортиазид, трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци на дисбаланс на течности или електролити.

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит напр. такива, получаващи високи дози диуретици, в редки случаи може да се изяви симптоматична хипотония, след започване на лечението с валсартан и хидрохлортиазид. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди започване на лечение с комбинация от валсартан и хидрохлортиазид.

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

При пациенти, чиято бъбречна функция може 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 прогресивна азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Използването на комбинация от валсартан и хидрохлортиазид при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е проучвано.

Следователно не може да се изключи, че поради инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, прилагането на валсартан и хидрохлортиазид, може да бъде свързано с влошаване на бъбречната функция. Ко-Валсакор не трябва да се прилага при тези пациенти.

##### Стеноза на бъбречна артерия

Ко-Валсакор не трябва да се използва за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна бъбречна артериална стеноза или стеноза на единствен бъбрек, тъй като кръвната урея и серумния креатинин може да се повишат при такива пациенти.

##### Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с Ко-Валсакор, тъй като тяхната система ренин-ангиотензин не е активирана.

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

Както при другите вазодилататори, специално внимание трябва да се обърне при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ОХКМ).

##### Бъбречна недостатъчност

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min (виж точка 4.2). Когато Ко-Валсакор се използва при пациенти с бъбречна



увреждане се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумния калий, креатинин и стойностите на пикочната киселина.

#### Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупат опит относно безопасното използване на Ко-Валсакор при пациенти, които са претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Ко-Валсакор трябва да се използва с внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Системен лупус еритематозус

Има съобщения, че тиазидните диуретици, включително хидрохлортиазид, могат да обострят или да активират системния лупус еритематозус.

#### Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлортиазид, могат да променят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулин или пероралните хипогликемични средства.

Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций в урината и да причинят интермитентно и леко увеличение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Хиперкалциемията може да бъде признак на скрит хиперпаратироидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди провеждането на тестове за паратиреоидната функция.

#### Фоточувствителност

Случаи на реакции на фоточувствителност са били съобщавани при тиазидните диуретици (вж. точка 4.8).

Ако реакция на фоточувствителност възникне по време на лечението, се препоръчва то да се спре. Ако се сметне за необходимо повторното прилагане на диуретик е препоръчително да се предпазят зоните, изложени на слънцето или на изкуствени УВЛ.

#### Бременност

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIAs) не трябва да се назначават по време на бременност. Освен, ако продължаването на лечение с AIIAs не се счита за жизнено необходимо, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато е диагностицирана бременност, лечението с AIIAs трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Общи

Необходимо е внимание в случаите на предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторните антагонисти. Реакциите на свръхчувствителност са по-вероятни при пациентите с алергия или астма.

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактозен дефицит или глюкозно – галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

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



## Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлортиазид

### Едновременна употреба не се препоръчва

#### *Литий*

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременна употреба на ACE инхибитори и тиазиди, включително хидрохлортиазид. Поради липсата на опит при едновременно използване на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията се окаже необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

### Съпътстваща употреба, изискваща внимание

#### *Други антихипертензивни лекарства*

Комбинацията валсартан и хидрохлортиазид може да засили ефектите на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. ACE инхибитори, бета-блокери, калциеви антагонисти).

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

Възможно е намаляване на отговора към пресорните амини, но това не е достатъчно, за да се спре използването им.

### Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g / ден) и неселективни НСПВС

При едновременно приложение, НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект на ангиотензин II антагонистите и хидрохлортиазид. Освен това, едновременната употреба на Ко-Валсакор и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Ето защо, в началото на лечението се препоръчва проследяване на бъбречната функция, както и адекватна хидратация на пациента.

## Взаимодействия свързани с валсартан

### Едновременна употреба не се препоръчва

#### *Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий*

Ако се счита за необходимо даден лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, да се приложи в комбинация с валсартан, се препоръчва наблюдение на плазмените нива на калий.

#### *Няма взаимодействие*

В проучвания за лекарствени взаимодействия на валсартан, не са установени взаимодействия от клинично значение при валсартан или към някои от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлортиазидната компонент на Ко-Валсакор (виж Взаимодействия, свързани с хидрохлортиазид).

## Взаимодействия свързани с хидрохлортиазид

### Съпътстваща употреба, изискваща внимание

*Лекарствени продукти, свързани със загубата на калий и хипокалиемия (напр. калиеви диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерцин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ).*

Ако тези лекарствени продукти трябва да се предпишат с комбинацията хидрохлортиазид-валсартан, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлортиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

*Лекарствени продукти, които биха могли да предизвикат „torsades de pointes”*

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, долфетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици: (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин)



трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, триаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)

- Други: (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV).

Поради риска от хипокалиемия, хидрохлортиазид следва да бъде прилаган с внимание едновременно с лекарствени продукти, които биха могли да предизвикат „torsades de pointes”.

#### *Дигиталисова гликозиди*

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се проявят като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

#### *Калциеви соли и витамин D*

Приложението на тиазидни диуретици, включително хидрохлортиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира увеличението на серумния калций.

#### *Противодиабетни лекарствени продукти (перорални лекарствени продукти и инсулин)*

Лечението с тиазиди може да повлияе на глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на противодиабетните лекарствени продукти.

Метформин трябва да се използва предпазливо поради риск от млечна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлортиазид.

#### *Бета-блокери и диазоксид*

Едновременната употреба на тиазидни диуретици, включително хидрохлортиазид, с бета блокери може да увеличи риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлортиазид, могат да подобрят хипергликемичния ефект на диазоксид.

#### *Лекарствени продукти, използвани при лечение на подагра (пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол)*

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като хидрохлортиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина.

Може да се наложи увеличаване на дозата на пробеницид или сулфинпиразон.

Едновременното приложение с тиазидни диуретици, включително хидрохлортиазид, могат да повишат честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

#### *Антихолинергични средства (например атропин, бипериден)*

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се увеличи от антихолинергичните средства, което очевидно се дължи на отслабване на стомашно-чревния мотилитет и степента на изпразване на стомаха.

#### *Амантадин*

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, могат да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

#### *Холестираминови и холестиолови смоли*

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлортиазид, се нарушава в присъствието на анионните обменни смоли.

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

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

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

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, потенцират действието на производните на курарин.

#### *Циклоспорин*

Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и



усложненията на подаграта.

*Алкохол, анестетици и седативи*

Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

*Метилдопа*

Има изолирани съобщения за хемолитична анемия при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с метилдопа и хидрохлортиазид.

*Карбамазепин*

При пациентите, приемащи едновременно хидрохлортиазид и карбамазепин може да се развие хипонатриемия. Такива пациенти трябва да бъдат уведомени за възможността от хипонатриемични реакции и те трябва да се следят за това.

*Йод-контрастни средства*

В случай на дехидратация, индуцирана от диуретика, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодни продукт. Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приложението им.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Като се има предвид влиянието на отделните компоненти в тази комбинация върху бременността, употребата на Ко-Валсакор име не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на Ко-Валсакор е противопоказано по време на 2-ри и 3-то тримесечие на бременността (вж. точка 4.3 и 4.4).

Използването на AIIIRA не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Използването на AIIIRA е противопоказано по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но въпреки това слабо увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато липсват контролирани епидемиологични данни за риска от лечението с Ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIIRAs), сходни рискове могат да съществуват и за този клас лекарства. Освен, ако продължаването на лечението с ARAs не е жизнено важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато е диагностицирана бременност, лечението с AIIIRAs трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRA инхибитор по време на втория и третия триместър индуцира при човека фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, изоставане на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж също 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Ако експозицията на AIIIRAs е възникнала през втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

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

Съществува ограничен опит за употреба на хидрохлортиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучвания при животни са недостатъчни. Хидрохлортиазид преминава плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлортиазид, използването му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-перфузията на плацентата и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.



Хидрохлортиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от намаляване обема на плазмата и плацентната хипоперфузия без да има благотворно влияние върху хода на заболяването.

Хидрохлортиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редките случаи, когато друго лечение не може да бъде използвано.

Поради липса на информация относно използването на Ко-Валсакор по време на кърмене използването на Ко-Валсакор по време на кърмене не се препоръчва като за предпочитане е да започне алтернативно лечение с лекарства, с по-добър профил за безопасност, установен по време на кърменето, особено при кърмещи новородено или недоносени кърмачета.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите на комбинацията валсартан-хидрохлортиазид върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяване или умора.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### *Комбинация с фиксирана доза*

Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания и лабораторни находки, възникнали по-често с валсартан плюс хидрохлортиазид, отколкото с плацебо и отделни постмаркетингови съобщения са представени по-долу според класификацията по органи и системи. Нежелани реакции, за които е известно, че настъпват при приложението на всеки компонент поотделно, но които не са били наблюдавани в клинични изпитвания могат да възникнат по време на лечение с валсартан/хидрохлортиазид.

Нежеланите реакции са подредени по честота, най-често на първо място, като се използва следната конвенция: много чести ( $\geq 1 / 10$ ); чести ( $\geq 1 / 100, < 1 / 10$ ); нечести ( $\geq 1 / 1000, < 1 / 100$ ); редки ( $\geq 1 / 10000, < 1 / 1000$ ); много редки ( $< 1 / 10000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

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

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции с валсартан/хидрохлортиазид

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

Нечести Обезводняване

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

Много редки Замаяване

Нечести Парестезия

С неизвестна честота Синкоп

##### **Нарушения на очите**

Нечести Замъглено зрение

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

Нечести Шум в ушите

##### **Съдови нарушения**

Нечести Хипотония

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

Нечести Кашлица

С неизвестна честота Некардиогенен белодробен оток

##### **Стомашно-чревни нарушения**

Много редки Диария

##### **Мускулно-скелетни нарушения и на съединителната тъкан**

Нечести Миалгия

Много редки Артралгия

##### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**





С неизвестна честота	Увреждане на бъбречната функция
<b>Общи нарушения и условия на мястото на приложение</b>	
Нечести	Умора
<b>Изследвания</b>	
С неизвестна честота	Повишаване на серумните нива на пикочната киселина, повишаване на серумния билирубин и серумния креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия повишаване в кръвта на уреиния азот, неутропения

Допълнителна информация за отделните компоненти

Нежелани реакции, съобщавани преди това за всеки един от отделните компоненти могат да бъдат потенциални нежелани реакции при комбинацията валсартан и хидрохлортиазид, дори и ако не са наблюдавани в клинични проучвания, или по време на постмаркетинговия период.

Таблица 2. Честота на нежеланите реакции с валсартан

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
С неизвестна честота	Намален хемоглобин, Спад в хематокрита, тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност / алергични, включително и серумна болест
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
С неизвестна честота	Увеличение на серумния калий
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Вертиго
<b>Съдови нарушения</b>	
С неизвестна честота	Васкулит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести	Коремна болка Хепатобилиарни нарушения
С неизвестна честота	Повишаване на стойностите на чернодробните ензими
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Ангиоедем, обрив, сърбеж
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност

Таблица 3. Честота на нежеланите реакции с хидрохлортиазид

Хидрохлортиазид е интензивно предписван в продължение на много години, често в по-високи дози от тези, прилагани в Ко-Валсакор. Следните нежелани реакции са съобщавани при пациенти, лекувани като монотерапия с тиазидни диуретици, включително хидрохлортиазид:

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, депресия на костния мозък
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
<b>Психични нарушения</b>	
Редки	Депресия, нарушения на съня
<b>Нарушения на нервната система</b>	



Редки	Главоболие
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Редки	Сърдечни аритмии
<b>Съдови нарушения</b>	
Обща	Ортостатична хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Много редки	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
чести	Загуба на апетит, гадене и повръщане
Редки	Запек, стомашно-чревен дискомфорт
Много рядко	Панкреатит
	Хепатобилиарни нарушения
Редки	Интрахепатална холестаза или жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
чести	Уртикария и други форми на обрив
Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална Некролиза, кожни лупус еритематозус-подобни реакции, рецидив на кожен лупус еритематозус
<b>Нарушения на репродуктивна система и гърдата</b>	
Чести	Импотентност

#### 4.9 Преодоляване

##### Симптоми

Преодоляването с валсартан може да предизвика хипотония, което от своя страна би могло да доведе до замъгляване на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. В допълнение, следните признаци и симптоми могат да настъпят вследствие на преодоляване на хидрохлортиазид: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитни нарушения, свързани със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

##### Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на приемане, както и вида и тежестта на симптомите, като от първостепенно значение е стабилизиране на кръвообращението.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да му се дадат сол и продукти, увеличаващи обема.

Валсартан не може да се елиминира чрез хемодиализа, поради силното си свързване с плазмените протеини, докато клирънс на хидрохлортиазид може да се намали чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA03.

#### Валсартан/хидрохлортиазид

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с хидрохлортиазид 12,5 mg, са наблюдавани значително по-големи средно систолно/диастолно ВР понижение с комбинацията от валсартан/хидрохлортиазид 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) в сравнение с 12,5 mg хидрохлортиазид (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлортиазид 25 mg (6,8/5,7 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолно ВР <90 mmHg или понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/хидрохлортиазид 80/12,5 mg (60%) в сравнение с хидрохлортиазид 12,5 mg (25%) и хидрохлортиазид 25 mg (27%).



При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с валсартан 80 mg, значително по-голямо средно систолно / диастолно ВР понижение е наблюдавано с комбинацията от валсартан/ хидрохлортиазид 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) в сравнение валсартан до 80 mg (3,9/5,1 mmHg) и валсартан 160 mg (6,5/6,2 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолно ВР <90 mmHg или понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/хидрохлортиазид 80/12,5 mg (51%) в сравнение с валсартан 80 mg (36%) и валсартан 160 mg (37% ).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, с промишлен дизайн, сравняващо различни дози от комбинацията валсартан / хидрохлортиазид с отделните им компоненти, значително по-големи понижения на систолно/диастолно ВР са наблюдавани с комбинацията от валсартан/хидрохлортиазид 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и двете съставки -хидрохлортиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) и валсартан 80 mg (8,8/8,6 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолно ВР <90 mmHg или понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/ хидрохлортиазид 80/12,5 mg (64%) в сравнение с плацебо (29%) и хидрохлортиазид (41%).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с хидрохлортиазид 12,5 mg, значително по-голямо средно понижение на систолно/диастолно ВР понижение са наблюдавани с комбинацията валсартан/ хидрохлортиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с 25 mg хидрохлортиазид (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (ВР <140/90 mmHg или SBP понижение  $\geq 20$  mmHg или DBP понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/хидрохлортиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлортиазид 25 mg (25% ).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с валсартан 160 mg, значително по-голямо средно систолно/диастолно ВР понижение е наблюдавано както с комбинация от валсартан/хидрохлортиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) така и с валсартан/ хидрохлортиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в понижението на ВР при дози между 160/25 mg и 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолното ВР <90 mmHg или понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/ хидрохлортиазид 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%) в сравнение с валсартан 160 mg (49 %).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, с промишлен дизайн, сравняващо различните дози от комбинации от валсартан/хидрохлортиазид с отделните им компоненти, значително по-голямо средно систолно/диастолно ВР понижение са наблюдавани с комбинацията от валсартан/ хидрохлортиазид 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. 12,5 mg хидрохлортиазид (7,3/7,2 mmHg), хидрохлортиазид 25 mg (12,7/9,3 mmHg ) и валсартан 160 mg (12,1/9,4 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолно ВР <90 mmHg или понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/хидрохлортиазид 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлортиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо ( 29%), както и съответните монотерапии, т.е. хидрохлортиазид 12,5 mg (41%), хидрохлортиазид 25 mg (54%) и валсартан 160 mg (59%).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с хидрохлортиазид 12,5 mg, значително по-голяма средна систолно/диастолно ВР понижение е наблюдавано с комбинацията от валсартан/хидрохлортиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с 25 mg хидрохлортиазид (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (ВР <140/90 mmHg или SBP понижение  $\geq 20$  mmHg или DBP намаление  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/хидрохлортиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлортиазид 25 mg (25%).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с валсартан 160 mg, значително по-голямо средно систолно/диастолно ВР понижение е наблюдавано от комбинациите от валсартан/хидрохлортиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан/хидрохлортиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в ВР понижението при дози между 160/25 mg и 160/12,5 mg достига статистическа значимост. В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолното ВР <90 mmHg или понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/хидрохлортиазид 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%) в сравнение с валсартан 160 mg (49 %).

При едно двойно-слепо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, с промишлен дизайн, сравняващо дози на различни комбинации от валсартан/хидрохлортиазид с отделните им компоненти, значително в по-голяма средно систолно/диастолно ВР понижение е наблюдавано с комбинацията от валсартан/хидрохлортиазид 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. 12,5 mg хидрохлортиазид (7,3/7,2 mmHg), хидрохлортиазид 25 mg (12,7/9,3 mmHg) и валсартан 160 mg (12,1/9,4 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолно ВР <90 mmHg или понижение  $\geq 10$  mmHg) с валсартан/хидрохлортиазид 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлортиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо (29%), както и съответните монотерапии, т.е. хидрохлортиазид 12,5 mg (41%), хидрохлортиазид 25 mg (54%) и валсартан 160 mg (59%).

Наблюдавано е дозо-зависимо намаление на серумния калий при контролирани клинични проучвания с валсартан + хидрохлортиазид. Намаление на серумния калий, се наблюдава по-често при пациенти, получаващи 25 mg хидрохлортиазид, отколкото при тези, получаващи 12,5 mg хидрохлортиазид. При контролирани клинични проучвания с валсартан/хидрохлортиазид калий-понижаващия ефект на хидрохлортиазид е намален от калий-съхраняващия ефект на валсартан.

Благоприятните ефекти на валсартан в комбинация с хидрохлортиазид върху сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост са неизвестни.

Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлортиазид намалява риска от сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост.

### Валсартан

Валсартан е перорално активен и специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той действа избирателно върху AT<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на Ang II в резултат на AT<sub>1</sub> рецепторна блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT<sub>2</sub> рецептори, което противодейства на ефекта на AT<sub>1</sub> рецептора. Валсартан проявява частична агонистична активност към AT<sub>1</sub> рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT<sub>1</sub> рецептора, отколкото за AT<sub>2</sub> рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които се знае, че имат важна роля в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира ACE, известен също и като киназа II, който превръща Ang I в Ang II и разгражда брадикинина. Тъй като няма ефект върху ACE и не потенцира брадикинин и субстанция Р-свързаните нежелани реакции, малко вероятно е ангиотензин II антагонисти да предизвикват кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с ACE инхибитор, честотата на суха кашлица е значимо (P <0,05) по-малка при пациентите, лекувани с валсартан, отколкото при тези, лекувани с ACE инхибитор (2,6% срещу 7,9% съответно). При едно клинично проучване на пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на ACE инхибитор лечение 19,5% от проучваните лица, приемащи валсартан и 19,0% от тези, получаващи тиазиден диуретик имат кашлица в сравнение с 68,5% от тези, лекувани с ACE инхибитор (P <0,05).

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното

налягане, без това да повлиява пулсовата честотата. При повечето пациенти, след прилагане на единична перорална доза, появата на антихипертензивна активност настъпва в рамките на 2 часа, а пика на намаляване на кръвното налягане се достига в рамките 4/6 часа.

Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен режим на дозиране, максималното понижаване на кръвното налягане с всяка доза, като цяло се постигат в рамките на 2-4 седмици и се поддържа по време на продължително лечение. При комбинация с хидрохлоротиазид се постига значителна редукция на артериалното налягане.

Рязкото спиране на валсартан не е свързано с рибануд хипертония или други нежелани клинични прояви.

При хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия, валсартан е показан за намаляване на екскрецията на албумин в урината. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) проучване оценява намалението на екскрецията на албумин в урината (ОАЕ) с валсартан (80-160 mg веднъж дневно) срещу амлодипин (5-10 mg веднъж дневно), при 332 пациенти, диабет тип 2 (средна възраст : 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58 µg / мин; амлодипин: 55,4 µg / мин), нормално или високо кръвно налягане и със запазена бъбречна функция (креатининов кръв <120 µmol / L). На 24 седмица, ОАЕ бе намалено (p <0,001) от 42% (-24,2 µg / мин; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и около 3% (-1,7 µg / мин; 95% CI: -- 5,6 до 14,9) с амлодипин въпреки подобните стойности на намаляване на кръвното налягане и в двете групи. Също така проучване, което изследва ефикасността на валсартан в намаляването на ОАЕ при 391 пациенти с хипертония (BP = 150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средно = 102 µg / мин; 20-700 µg/мин) и запазена бъбречна функция (серумен креатинин средно = 80 µmol / L). Пациентите са били рандомизирани на една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg / веднъж дневно) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да се определи оптималната доза валсартан за намаляване на ОАЕ при хипертензивни пациенти с диабет тип 2. На 30-та седмица, процентната промяна в ОАЕ е значително намалена с 36% от изходното ниво с валсартан 160 mg (95% доверителен интервал: 22 до 47%), както и от 44% с валсартан 320 mg (95% CI: от 31 до 54%). Заключение е, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими намаления в ОАЕ в хипертензивни пациенти с диабет тип 2.

### *Хидрохлоротиазид*

Мястото на действие на тиазидни диуретици е предимно в дисталните извити каналчена в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Тиазидните производни действат чрез инхибиране на Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> симпортер, вероятно чрез конкуриране на мястото за свързване на Cl<sup>-</sup> и по този начин повлияват механизмите на електролитната реабсорбция: директно, повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно, чрез диуретичното си действие – намалявайки плазменния обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, алдостероновата секреция и загубата на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумен калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременното приложение на валсартан, редукцията на серумен калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Валсартан / хидрохлортиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид се намалява с около 30% при едновременно приложение с валсартан. Кинетиката на валсартан не са повлиява значително от едновременното приложение на хидрохлортиазид. Това наблюдавано взаимодействие няма влияние върху комбинираната употреба на валсартан и хидрохлортиазид, тъй като контролираните клинични изпитвания са показали явен, антихипертензивни ефект, по-голям отколкото наблюдавания при всяко от лекарствата по отделно или в сравнение с плацебо.

### Валсартан Абсорбция



След перорално приложение на валсартан самостоятелно, пикови плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема, плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след хранене и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче, не се свързва с клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект.

#### Разпределение

В стационарно състояние, обемът на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпространява широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), главно серумен албумин.

#### Биотрансформация

Валсартан не се биотрансформира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява като метаболити. Хидрокси метаболит е идентифициран в плазмата в ниски концентрации (по-малко от 10% от валсартан AUC). Този метаболит е фармакологично неактивен.

#### Елиминиране

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ( $T_{1/2\alpha} < 1$  час и  $T_{1/2\beta}$  около 9 ч). Валсартан се елиминира с фекалиите (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата), основно в непроменен вид. След интравенозно приложение, плазмения клирънс на валсартан е около 2 l/h и бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Времето на полуживот на валсартан е 6 часа.

#### Хидрохлоротиазид

##### *Абсорбция*

След перорална доза, абсорбцията на хидрохлоротиазид е бърза ( $t_{max}$  около 2 часа), с подобна абсорбционна характеристика и за двете формулировки, суспензия и таблетка. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид е 60-80% след перорално приложение. Има съобщения за повишаване и намаляване на системната наличност на хидрохлоротиазид при едновременното приложение с храна в сравнение с прием на гладно. Магнитуда на тези ефекти е малък и има слабо клинично значение. Покачването на средната AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при повторно приложение и акумулирането е минимално при доза веднъж дневно.

##### *Разпределение*

Разпределението и кинетиките на разпределение са описани от двойно-експоненциалната функция на разпад.

Привидния обем на разпределение е 4-8 L/kg.

Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), основно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така акумулира в еритроцитите около 1,8 пъти повече отколкото в плазмата.

##### *Елиминиране*

За хидрохлоротиазид, >95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено съединение в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Времето на полу-живот е 6-15 часа.

#### Особени групи пациенти

##### *Старческа възраст*

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение



на валсартан в сравнение с млади индивиди. Това обече няма клинична значимост. Ограничени данни предполагат, че системния клирънс на хидрохлортиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или хипертоници, в сравнение с млади доброволци.

#### *Бъбречно увреждане*

В препоръчаните дози на фиксирана комбинация от валсартан и хидрохлортиазид не се налага коригиране на дозата за пациенти с креатининов клирънс 30-70 ml/min.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) и пациенти, подложени на диализа, няма налични данни за фиксирана комбинация от валсартан и хидрохлортиазид. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се отстранява с диализа, докато при диализата се постига клирънс на хидрохлортиазид.

Бъбречният клирънс на хидрохлортиазид се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Както може да се очаква за съединение, което се отстранява почти изключително чрез бъбреците, бъбречна функция има значително въздействие върху кинетиката на хидрохлортиазид (вж. точка 4.3).

#### *Чернодробно увреждане*

В едно фармакокинетично проучване при пациенти с леко (N = 6) до умерено (N = 5) чернодробно увреждане, експозицията на валсартан се повишава приблизително 2 пъти в сравнение със здрави доброволци.

Няма данни за употреба на валсартан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3). Чернодробно заболяване не засяга значимо фармакокинетиката на хидрохлортиазида

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

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан и хидрохлортиазид след перорално приложение е била изследвана при плъхове и мармозети в проучвания с продължителност до шест месеца. Не са установени данни, които биха могли да изключат приложението на терапевтични дози при хората.

Измененията, получени от комбинацията при проучванията за хронична токсичност най-вероятно са били причинени от компонентата валсартан. Токсикологичният прицелен орган е бъбрека, като реакцията е по-силна при мармозетите отколкото при плъховете. Комбинацията води до увреждане на бъбреците (нефропатия с тубулна базофилия, повишаване на уреята, креатинина и серумния калий в плазмата, увеличаване на обема на урината и пикочните електролити от 30 mg/kg/g валсартан + 9 mg/kg/g хидрохлортиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден при мармозетите), вероятно чрез променена бъбречна хемодинамика. Респективно, тези дози при плъхове, представляват 0,9 и 3,5-пъти по-висока от препоръчителната максимална доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлортиазид на основата на mg/m<sup>2</sup>. Съответно, тези дози при мармозетите, представляват 0,3 и 1,2-пъти по-висока от препоръчителната максимална доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлортиазид на основата на mg/m<sup>2</sup>. (Изчисленията са на база пероралната доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлортиазид при 60- килограмов пациент).

Високи дози на комбинацията валсартан и хидрохлортиазид причиняват намаляване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит от 100 + 31 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетите). Тези дози при плъхове, респективно, представляват 3,0 и 12 пъти по-висока от препоръчителната максимална доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлортиазид на основата на mg/m<sup>2</sup>. Тези дози при мармозетите, съответно, представляват 0,9 и 3,5 пъти над максимално препоръчаната доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлортиазид на основата на mg/m<sup>2</sup>. (Изчисленията са на база перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлортиазид при 60-килограмов пациент).

При мармозетите се наблюдава увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 mg/kg/ден).



Комбинацията също води до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (при 600 + 188 mg/kg/ден при плъхове и от 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетите). Тези дози при мармозетите, съответно, представляват 0,9 и 3,5 пъти над максимално препоръчваната доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлортиазид на основата на mg/ m<sup>2</sup>. Тези дози при плъхове, респективно, представляват 18 и 73 пъти по-висока от препоръчителната максимална доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлортиазид на основата на mg/ m<sup>2</sup>. (Изчисленията са на база перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлортиазид и 60-килограмов пациент).

Посочените ефекти изглежда се дължат на фармакологичните ефекти на високи дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираната инхибиция на отделянето на ренин и стимулация на ренин продуциращите клетки), но също така се срещат при ACE инхибитори. Тези данни вероятно нямат практическо значение по отношение на приложението на терапевтични дози валсартан при хора.

Комбинацията валсартан и хидрохлортиазид не е била проучвана за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност, тъй като няма доказателства за взаимодействие между двете вещества. Въпреки това, тези изследвания са били проведени поотделно с валсартан и хидрохлортиазид и няма доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

При плъхове, прилагането при майките на токсични дози от валсартан (600 mg/kg/ден) по време на последните дни на бременността и при кърмене води до по-ниска преживяемост, по-слова наддаване на тегло и забавено развитие (pinna detachment и незатваряне на ушния канал) при поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден), са около 18 пъти по-високи от препоръчителната максимална доза при хората на основата на mg/m<sup>2</sup> (изчисления са на база перорална доза от 320 mg/ден и 60-кг пациента). Подобни резултати са наблюдавани с валсартан/хидрохлортиазид при плъхове и зайци. В проучванията за ембрио-феталното развитие (Сегмент II) с валсартан/ хидрохлортиазид при плъхове и зайци, не е имало доказателства за тератогенност, но е наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат  
Кроскармелоза натрий  
Повидон К-25  
Силициев диоксид, колоиден безводен

#### обвивка:

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Железен оксид червен (E172)  
Железен оксид жълт (E172) – само при таблетките 80 mg/12,5 mg и 160 mg/25 mg

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**





2 години

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

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина и влага.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери (PVC/PE/PVDC-фолио, Al-фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1, 280x1 филмирани таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

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

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

