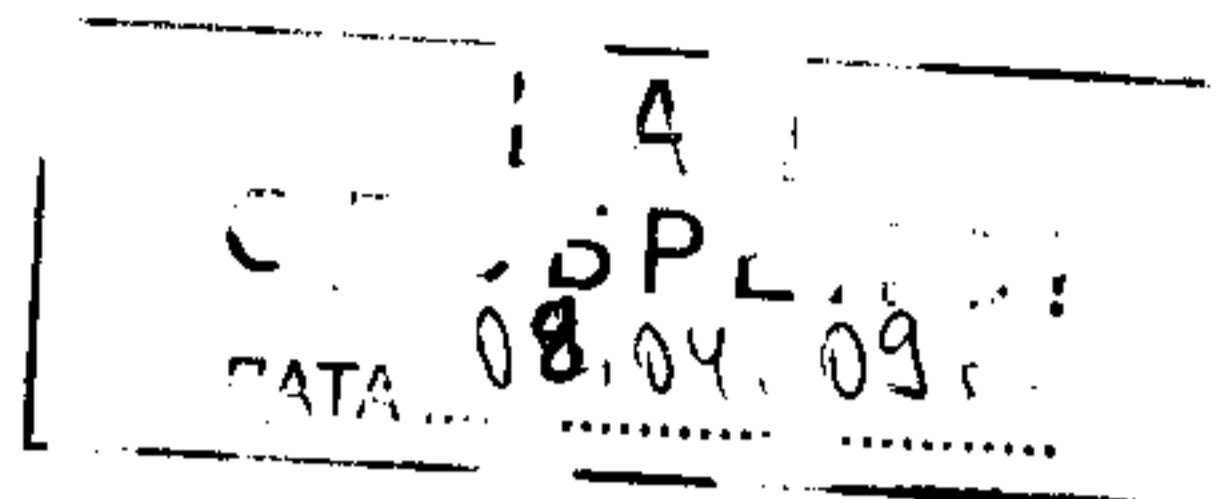


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Co-Valsar 80 mg/12,5 mg film-coated tablets

Ко-Валсар 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Co-Valsar 160 mg/25 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа 80 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Ко-Валсар 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Една таблетка съдържа 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Помощни вещества:

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Съдържа сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Розова филмирана таблетка, гравирана с "93" от едната страна и "7428" от другата страна на таблетката.

Ко-Валсар 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Кафява филмирана таблетка, гравирана с "93" от едната страна и "7430" от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Фиксираната дозова комбинация от валсартан/хидрохлоротиазид е показана като монотерапия за пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от валсартан или хидрохлоротиазид.

Ко-Валсар 160 mg / 25 mg филмирани таблетки
Фиксираната дозова комбинация от валсартан/хидрохлоротиазид е показана като монотерапия за пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от валсартан или хидрохлоротиазид.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките могат да се приемат независимо от храненията и трябва да се прилагат с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg: препоръчителната доза Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg е една филмирана таблетка дневно (80 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид). Преди започване на терапия с фиксираната комбинация се препоръчва титриране на дозата с отделните компоненти. Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия на фиксирана дозова комбинация.

Максималният антихипертензивен ефект на Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg се наблюдава в рамките на 2 до 4 седмици.

Ко-Валсар 160 mg/25 mg: препоръчителната доза е една филмирана таблетка дневно (160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид). Ко-Валсар 160 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от монотерапия с валсартан и чието диастолно артериално налягане е ≥ 110 mmHg след монотерапия с валсартан 160 mg. Ко-Валсар 160 mg/25 mg не е подходящ за начална терапия. Преди започване на терапия с фиксираната комбинация, се препоръчва титриране на дозата с отделните компоненти.

Максималният антихипертензивен ефект на Ко-Валсар 160 mg/25 mg се наблюдава в рамките на 4 до 8 седмици. Ако след този период не се наблюдават значими допълнителни ефекти, трябва да се обмисли намаляване на дозата и допълнително или алтернативно лечение с друг антихипертензивен лекарствен продукт.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min) не се налага адаптиране на дозата. Вижте точка 4.3.

Чернодробно увреждане (вж. точка 4.3)

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg.

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg: максималната доза Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg е една филмирана таблетка дневно (80 mg валсартан / 12,5 mg хидрохлоротиазид).

Ко-Валсар 160 mg/25 mg: Ко-Валсар 160 mg/25 mg филмирани таблетки не трябва да се използва при тези пациенти.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата.

Деца и юноши

Валсартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, други сулфонамидни производни или някое от помощните вещества
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия и пациенти на диализа
- Рефрактерна на лечение хиперкалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в серумните електролити

По време на терапията с продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се развие хиперкалиемия. Рискови фактори за поява на хиперкалиемия са бъбречната недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет.

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, съдържащи калий заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (напр. хепарин), не се препоръчва (вж. точка 4.5). При пациенти с риск от хиперкалиемия по време на лечението, трябва системно да се проследяват нивата на калий и електролитния баланс. При лечение с тиазидни диуретици е била докладвана хипокалиемия. Затова се препоръчва често контролиране на серумния калий.

Лечението с тиазидни диуретици е било свързано с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите повишават излъчването на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Калциевата екскреция намалява от тиазидните диуретици. Това може да е причина за хиперкалциемия. Преди изследване функцията на паращитовидните жлези, употребата на тиазидни диуретици трябва да бъде преустановена.

Периодичното определяне на серумните електролити трябва да се извършва на подходящи интервали.

Пациенти с хипонатриемия и/или хиповолемия

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, трябва да бъдат наблюдавани за клинични прояви на водно-електролитен дисбаланс. Предупредителни белези за воден или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или спазми, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане.

При пациенти с тежка хиповолемия или хипонатриемия, като такива, получаващи високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечение с валсартан/хидрохлоротиазид може да се появи симптоматична хипотония. Преди началото на терапия с валсартан/хидрохлоротиазид, трябва да се коригират електролитния и обемния дефицит. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и ако е необходимо да се включи интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор. Лечението може да продължи до стабилизиране на артериалното налягане.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, протичащи със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) е било свързано с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Безопасната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност не е установена. Поради това не може да се изключи, че инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се свързва с нарушена бъбречна функция. Валсартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използва при тези пациенти.

Стеноза на бъбречната артерия

При пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, безопасната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид не е установена. При тези пациенти могат да са повишени нивата на кръвната урея и серумния креатинин. Поради тази причина валсартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използват за лечение на хипертония при такива пациенти.



Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение безопасната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти наскоро претърпели бъбречна трансплантация.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с валсартан/хидрохлоротиазид, тъй като тяхната ренин-ангиотензинова система е засегната от основното заболяване.

Стеноза на аортна и митрална клапа, хипертрофична кардиомиопатия

При пациенти страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е необходимо повишено внимание.

Увредена бъбречна функция

При пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс ≥ 30 ml/min не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 4.3).

Когато валсартан/хидрохлоротиазид се прилага на пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва периодично контролиране на нивата на серумния калий, креатинин и пикочна киселина.

Увредена чернодробна функция

80 mg/12,5 mg

При пациенти с леко до умерено чернодробно заболяване без холестаза, Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg трябва да се използва предпазливо. Дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg. Затова максималната доза на Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg при такива пациенти е една филмирана таблетка дневно (80 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид).

160 mg/25 mg

Ко-Валсар 160 mg/25 mg не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.3).

Системен лупус еритематодес

Установено е, че тиазидните диуретици влошават или активират системния лупус еритематодес.

Етнически различия

Валсартан притежава очевидно по-слабо изразен понижаваш артериалното налягане ефект при пациенти от черната раса в сравнение с другите раси, вероятно поради по-високата честота на ниско ниво на ренин в тази популация.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици могат да повлияят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина.

Литий

Комбинацията от литий и валсартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Освен, ако продължаването на терапията с АПРА не е категорично необходимо, пациентите планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се потвърди наличието на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно преустановено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.5 и 4.6).



Общи

В случай на предшестваща свръхчувствителност към други блокиращи рецепторите на ангиотензин II продукти е необходима предпазливост.

При пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, могат да се появят реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но това е по-вероятно при пациентите с подобна анамнеза.

80 mg/12,5 mg: Този лекарствен продукт съдържа сънсет жълто FCF (E110): той може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременната употреба

Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) е било докладвано за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност. В много редки случаи същото е било докладвано и при ангиотензин II рецепторни антагонисти. Допълнително, тиазидите намаляват бъбречния клирънс на лития. Като следствие, рискът от литиева токсичност може да бъде повишен с валсартан/хидрохлоротиазид. Едновременното приложение на литий и валсартан/хидрохлоротиазид се допуска само под стриктен лекарски надзор и не трябва да се препоръчва. Ако се установи, че тази комбинация е доказано необходима, по време на едновременното им приложение се препоръчва мониториране на серумното ниво на литий.

Комбинации, които изискват внимание

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС)

При едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи понижение на антихипертензивния ефект. Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Други антихипертензивни лекарства

Валсартан/хидрохлоротиазид може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни продукти.

Потенциални взаимодействия, свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременната употреба

Лекарствени продукти, които могат да повишат нивото на калий и да предизвикат хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат калиевите нива (АСЕ-инхибитори, хипарин, циклоспорин), трябва да се извършва предпазливо и с често мониториране на калия (вж. точка 4.4).



Едновременната употреба изисква предпазливост.

Алкохол, анестетици и седативни продукти
Може да потенцират ортостатична хипотония.

Антидиабетни (перорални лекарства и инсулин)

Рядко АПА инхибиторите могат да потенцират понижаващия кръвната захар ефект на инсулина и пероралните антидиабетни продукти, като сулфанилуреа при диабетици. В такива случаи може да е необходимо намаляване на дозата на антидиабетните лекарства по време на едновременната терапия с АПА инхибиторите.

Потенциални взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Едновременната употреба изисква предпазливост.

Лекарствени продукти водещи до загуба на калий и хипокалиемия (напр. калийуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативни продукти, АКТХ, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G, салицилова киселина и нейни производни)

Ако тези лекарствени продукти са предписани заедно с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан е необходимо мониториране на плазмените нива на калия. Тези лекарствени продукти могат да потенцират хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид по отношение на серумния калий (вж. точка 4.4).

Калциеви соли и витамин Д

Приложението на тиазидни диуретици заедно с витамин Д или калциеви соли може да потенцира повишаването на серумния калций.

Колестирамин и колестиполови смоли

В присъствието на анион обменни смоли се нарушава абсорбцията на тиазидни диуретици. Сулфонамидните диуретици трябва да се приемат поне един час преди или четири до шест часа след такива смоли.

Дигиталисови гликозиди

Възможно е като нежелани реакции да се появят провокирана от тиазидите хипокалиемия и хипомагниемия, които благоприятстват развитието на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти, които са засегнати от нарушенията на серумния калий

Препоръчва се системно мониториране на серумния калий и ЕКГ когато валсартан/хидрохлоротиазид се прилагат заедно с лекарствени продукти, чието действие може да бъде променено от нарушенията на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици) и лекарства, индуциращи появата на *torsades de pointes* (което включва някои антиаритмици), хипокалиемията може да бъде предразполагащ фактор за развитие на *torsades de pointes*.

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



Бета-блокери и diaзоксид

Едновременната употреба на тиазидни диуретици с бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици могат да усилят хипергликемизиращия ефект на diaзоксид.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (пробенецид, суфинпиразон и алопуринол)

Тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина, е възможно да се наложи адаптиране на дозите на урикозуричните лекарствени продукти. Може да е необходимо повишаване на дозите на пробенецид или суфинпиразон. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден)

Антихолинергичните лекарства могат да повишат бионаличността на диуретиците от тиазиден тип, вероятно вследствие повишаване на стомашно-чревната перисталтика и скоростта на изпразване на стомаха.

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Ефектът на пресорните амини може да е понижен.

Амантадин

Тиазидите повишават риска от нежелани реакции предизвикани от амантадин.

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитостатиците и да усилят техните миелосупресивни свойства.

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин)

Тиазидите потенцират действията на производните на курарето.

Циклоспорин

Едновременното приложение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и появата на усложнения от типа на подаграта.

Тетрациклини

Едновременното приложение на тетрациклини и тиазидни диуретици повишава риска от индуцирано от тетрациклините повишаване на уреята. Това взаимодействие вероятно не е валидно за доксициклин.

Метилдопа

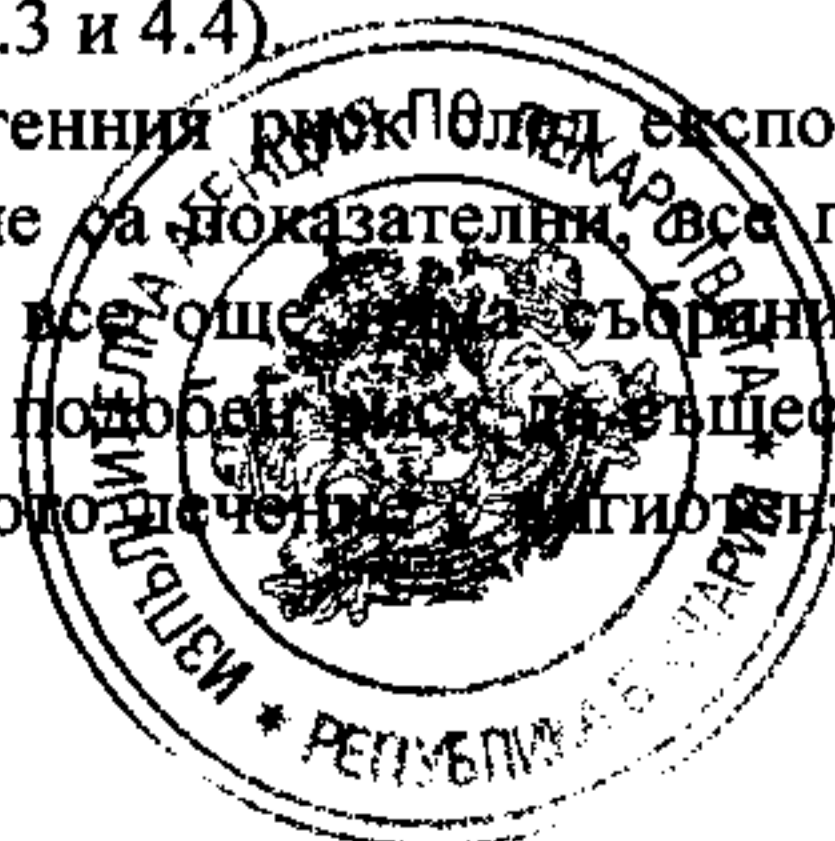
В литературата са налични съобщения за случаи на хемолитична анемия, появила се с едновременната употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

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

Епидемиологичните проучвания по отношение тератогенния риск след експозиция на ACE-инхибитори през първия триместър на бременността не са показателни, все пак не може да бъде изключено леко повишение на риска. Тъй като все още няма събрани контролирани епидемиологични данни за риска с АПРА, възможно е подобен риск да съществува и за тази група лекарствени продукти. Освен, ако продължаващото лечение с ангиотензин-рецепторни



блокери не се счита за изключително необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминават на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно преустановено и ако е подходящо да се премине на алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с АПРА през втория и третия триместър от бременността предизвиква фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, ретардация на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При контакт с АПРА по време на втория и третия триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепните кости.

Новородените, чиито майки са приемали АПРА, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на хидрохлоротиазид при бременни жени, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър на бременността може да компрометира фето-плацентарното кръвообръщение и да доведе до ефекти при фетуса и новороденото като иктер, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене

Тъй като липсва информация за употребата на валсартан/хидрохлоротиазид по време на кърмене, употребата му не се препоръчва. За предпочитане е използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че могат да настъпят световъртеж и умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Фиксирана дозова комбинация

Нежеланите лекарствени реакции докладвани по време на клинични изпитвания и наблюдавани по-често при валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо или получени от индивидуални съобщения са представени по-долу съобразно системно-органични класове. Нежелани реакции, за които е известно, че са характерни за всеки един от компонентите дадени самостоятелно, но, които не са били наблюдавани по време на клинични изпитвания, могат да се появят по време на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции са групирани в зависимост от честотата, като се използва следната конвенция:

Много чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100, < 1/10$

Нечести $\geq 1/1,000, < 1/100$

Редки $\geq 1/10,000, < 1/1,000$

Много редки $< 1/10,000$

С неизвестна честота – от наличните данни не може да бъде определена



Изследвания

Нечести: повишаване на серумната пикочна киселина, креатинин и билирубин, хипокалиемия, хипонатриемия.

Сърдечни нарушения

Нечести: болка в гърдите, палпитации.

Много редки: сърдечна аритмия.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения, анемия.

Нарушения на нервната система

Нечести: световъртеж, безсъние.

Нарушения на окото

Нечести: променено зрение.

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: вертиго, тинитус.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария.

Нечести: гадене, диспепсия, коремна болка.

Нарушения на бъбреците и отделителната система

Нечести: полакиурия.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Много редки: ангиоедем, обрив, пруритус, васкулит с кожна локализация.

Нарушения на мускуло-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Нечести: болка в крайниците, луксация и разтягане на ставни връзки.

Редки: миалгия, мускулна слабост.

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит.

Нечести: инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на отделителната система, вирусни инфекции, ринит.

Съдови нарушения

Редки: хипотония.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: отпадналост.

Редки: изпотяване.

Много редки: кървене, оток, алоpecia.

Нарушения на имунната система

Много редки: реакции на свръхчувствителност и алергични реакции, серумна болест.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.



Психични нарушения

Нечести: тревожност, понижено либидо.

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции предварително съобщавани за някоя от съставките, могат да бъдат потенциални нежелани реакции за Ко-Валсар, дори и да не са били наблюдавани в клинични изпитвания с този продукт.

Валсартан

Нечести: артралгия, болки в гърба, синусит.

Редки: гастроентерит, невралгия, астения, конюнктивит, епистаксис, депресия, крампи на долните крайници, мускулни крампи, безсъние и вертиго.

Пост-маркетинговият опит е показал редки случаи на ангиоедем, обрив, пруритус и други реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, включително серумна болест и васкулит, много редки случаи на бъбречно увреждане. В някои случаи е било наблюдавано преходно влошаване на предшестващо бъбречно увреждане.

Понякога при пациенти на лечение с валсартан са били докладвани повишени стойности на чернодробните функционални тестове.

Хидрохлоротиазид

При пациенти лекувани с тиазидни диуретици включително хидрохлоротиазид, са били докладвани следните нежелани реакции, често при по-високи дози от тези, съдържащи се в Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg и 160 mg/25 mg.

Чести: уртикария и други форми на обрив, загуба на апетит, леко гадене и повръщане, ортостатична хипотония, импотентност

Редки: фотосенсибилизация, констипация, диария и стомашно-чревен дискомфорт, интрахепатална холестаза или жълтеница, сърдечни аритмии, главоболие, световъртеж или замаяване, нарушения на съня, депресия, парестезии, зрителни нарушения, тромбоцитопения, понякога придружена от пурпура.

Много редки: некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожна форма на лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, панкреатит, левкопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, реакции на свръхчувствителност, респираторен дистрес включващ пневмония и белодробен оток.

Електролитни и метаболитни нарушения (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Все още няма достатъчно опит с предозиране с валсартан/хидрохлоротиазид. Основният симптом на предозиране с валсартан би могъл да бъде изразена хипотония със световъртеж. В допълнение, вследствие предозиране с хидрохлоротиазид могат да се наблюдават следните признаци и симптоми: гадене, сомнолентност, хиповолемия и електролитни нарушения, последвани от сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Терапевтичните мерки зависят от времето на поглъщане и типа и тежестта на симптомите, като стабилизация на циркулацията е от основно значение.

На пациента трябва да бъде дадено достатъчно количество активен въглен.

При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение, на гръб и спешно да се приложат водни и солеви добавки.

Валсартан не може да се елиминира посредством хемодиализа, тъй като в голяма степен се свързва с плазмените протеини, но клирънс на хидрохлоротиазид може да се постигне посредством диализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на ангиотензин II и диуретици

АТС код: C09DA03

Валсартан

Валсартан е специфичен антагонист на рецепторите на ангиотензин II, който притежава активност при перорално приложение. Той действа селективно на AT1 рецепторен субтип, който е отговорен за известната активност на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ATII след AT1 рецепторна блокада с валсартан, може да стимулира неблокираните AT2 рецептори, което изглежда нарушава баланса на ефектите на AT1 рецепторите. Валсартан не показва частичен агонизъм спрямо AT1 рецепторите и притежава много по-висок афинитет (почти 20 000кратно) към AT1 рецепторите, отколкото към AT2 рецепторите.

Валсартан не инхибира ACE известен още като кининаза II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинин. Не могат да се очакват нежелани ефекти дължащи се на потенциране на брадикинин. В клинични изпитвания, в които валсартан е бил сравняван с ACE-инхибитор, честотата на поява на суха кашлица е била значително по-ниска ($p < 0.05$) при пациенти лекувани с валсартан, в сравнение с тези получавали ACE-инхибитор (2,6 % спрямо 7,9 %). В клинично изпитване на пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на терапия с ACE-инхибитори, 19,5 % от включените в изпитването пациенти, получаващи валсартан и 19,0 % от тези приемащи тиазиден диуретик, са получили кашлица в сравнение с 68,9% от тези лекувани с ACE-инхибитор ($p < 0,05$). Валсартан не се свързва или не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които се знае, че имат отношение към регулирането на сърдечно-съдовата система.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без да променя пулсовата честота.

При повечето пациенти след приложение на единична перорална доза, началото на антихипертензивната активност настъпва в рамките на два часа, а максималното понижение на артериалното налягане се постига в рамките на 4-6 часа. При многократни дози максималното понижение на артериалното налягане с всяка отделна доза обикновено се постига в рамките на 2-4 седмици и се поддържа при продължително лечение. Валсартан комбиниран с хидрохлоротиазид води до значително допълнително понижение на артериалното налягане.

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици са предимно дисталните извити бъбречни тубули. Установено е, че в бъбречната кора са разположени рецептори с висок афинитет, които са основно място за свързване за тиазидните диуретици и инхибират транспорта на натриев хлорид в дисталните извити тубули. Механизмът на действие на тиазидните диуретици се осъществява посредством инхибиране на Na^+Cl^- транспорт, вероятно чрез конкуриране за мястото на Cl^- , като по този начин се променя механизма на електролитната реабсорбция: директно повишават натриевата и хлоридна екскреция в приблизително еднаква степен и индиректно, като намаляват обема на плазмата с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загубата на калий с урината и понижават серумния калий. Връзката ренин-алдостерон е медиран от ангиотензин II така, че с едновременното приложение на валсартан намалението на серумния калий е по-слабо изразено от наблюдаваното при монотерапия с хидрохлоротиазид.

Валсартан/хидрохлоротиазид

В края на многоцентрово, рандомизирано, двойно, сляпо, активно контролирано клинично изпитване с паралелни групи е било установено нормализиране на артериалното налягане при



42,6% от пациентите лекувани с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg, които не са отговорили на терапия с хидрохлоротиазид, дефинирано като диастолно артериално налягане в седнало положение < 90 mmHg.

Второ рандомизирано, двойно, сляпо, активно контролирано паралелно-групово клинично изпитване е показало, че фиксирани комбинации на валсартан 160 mg с HCTZ (хидрохлоротиазид) 12,5 mg или 25 mg подобрява контрола на артериалното налягане в по-голяма част от пациентите, отколкото монотерапията с валсартан 160 mg. Освен това, фиксираната комбинация с HCTZ 25 mg е била значително по-ефективна от фиксираната комбинация с по-ниската доза HCTZ. Били са наблюдавани следните степени на отговор: валсартан 160 mg: 49 %; валсартан 160 mg + HCTZ 12,5 mg: 61,7 %; валсартан 160 mg + HCTZ 25 mg: 68 %.

При < 1% от пациентите, на които е давана комбинацията валсартан + HCTZ е била докладвана дозо-зависима ортостатична реакция. Дозо-зависимо увеличаване на честотата на "световъртеж" е било докладвано при пациенти лекувани с дози в диапазон от валсартан 80 mg + HCTZ 12,5 mg, до валсартан 160 mg + HCTZ 25 mg. В неконтролирано проучване, при което Ко-Валсар 160 mg/25 mg е бил даван в продължение на 4 седмици на пациенти, които не са били адекватно лекувани с валсартан 160 mg и HCTZ 12,5 mg, общият холестерол се е повишил от 209 до 220 mg/dl.

Благоприятните ефекти на валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост са неизвестни. Епидемиологичните проучвания са показали, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечносъдова смъртност и заболеваемост. В момента се провеждат изпитвания за изучаване ефектите на валсартан и валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид върху сърдечно-съдовата смъртност и болестност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан

Абсорбцията на валсартан след перорално приложение е бърза въпреки, че абсорбираното количество варира в широки граници. Средната абсолютна бионаличност за валсартан е 23 %. Валсартан показва мултиекспоненциално разпадане ($t_{1/2 \alpha} < 1$ h и $t_{1/2 \beta}$ около 9 h).

Фармакокинетиката на валсартан е линейна в изпитвания дозов интервал. При повторно приложение няма разлики в кинетиката на валсартан; при дозиране веднъж дневно акумулира в малка степен. Плазмените концентрации при мъже и жени са сходни.

Валсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (94 - 97 %), главно със серумния албумин. Обемът на разпределение в стационарно състояние е около 17 L. Плазменият клирънс е сравнително бавен (около 2 L/h), ако се сравнява с чернодробния кръвоток (около 30 L/h). Валсартан се елиминира предимно като непроменено вещество в жлъчката и урината. При нормална скорост на гломерулната филтрация (120 ml/min), бъбречният клирънс представлява около 30 % от общия плазмен клирънс. В плазмата, в ниски концентрации (по-малко от 10 % от AUC за валсартан) е бил идентифициран хидрокси метаболит. Този метаболит е фармакологично неактивен. След перорално приложение 83 % се екскретира с фецеса, а 13 % в урината, главно като непроменено съединение.

Когато валсартан се прилага по време на хранене, площта под кривата на плазмената концентрация на валсартан се понижава с 48 % въпреки, че около 8 h след дозата плазмената концентрация на валсартан е сходна за групата с храна и тази на гладно. Това понижение на AUC все пак не е придружено от клинично значимо намаление на терапевтичния ефект.



Хидрохлоротиазид

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорално приложение е бърза (T_{max} е около 2 h), със сходни характеристики на абсорбцията за двете форми – перорална суспензия и таблетки. Кинетиките на разпределение и елиминиране най-общо са били описани по би-експоненциална крива на разпад с терминален полу-живот от 6-15 часа.

Нарастването на средната AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Няма промени в кинетиките на хидрохлоротиазид при многократни дози, а акумулирането е минимално при дозиране веднъж дневно. Видимият обем на разпределение е 4-8 L/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид се свързва със серумните протеини (40 – 70 %), главно със серумния албумин. Освен това, хидрохлоротиазид акумулира в еритроцитите в приблизително 1,8-кратно по-висока степен отколкото в плазмата.

Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид е 60 - 80 % след перорално приложение, > 95 % от абсорбираната доза се излъчва непроменена в урината.

Било е докладвано, че едновременното приложение с храна повишава и понижава системната наличност на хидрохлоротиазид в сравнение с приемането му без храна. Интензитета на тези ефекти е малък и има малко клинично значение.

Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид намалява с около 30 % когато се прилага заедно с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително от едновременното му приложение с хидрохлоротиазид. Това наблюдавано взаимодействие няма ефект върху комбинираната употреба на валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични изпитвания са показали изразен антихипертензивен ефект по-силен от този получаван при самостоятелно прилагане на двете лекарства или плацебо.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст е била наблюдавана в известна степен по-висока експозиция на валсартан; все пак, не е ясно дали това има клинично значение.

Ограничени данни показват, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се понижава както при здрави, така и при пациенти в старческа възраст с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 70 mL/min, в препоръчаната доза валсартан/хидрохлоротиазид не се налага адаптиране на дозата.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 mL/min) и такива на диализа няма данни за валсартан/хидрохлоротиазид. Валсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не се отстранява при диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен посредством диализа.

Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид е съставен от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Както е очаквано за съединение, което се очиства почти само през бъбреците, „бъбречната функция има подчертан ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично проучване с пациенти с лека (n=6) до умерена (n=5) чернодробна дисфункция, експозицията на валсартан е била приблизително два пъти по-висока в сравнение със здрави доброволци. Няма данни за валсартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).



Чернодробното заболяване не повлиява значително фармакокинетичните характеристики на хидрохлоротиазид. При 80 mg/12,5 mg намаляването на дозата не се счита за необходимо. Формата от 160 mg/25 mg не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид след перорално приложение е била проучвана при плъхове и мармозети (маймуни) в проучвания продължаващи до 6 месеца. Не са установени факти, които биха изключили употребата в терапевтични дози при хора.

Породените от комбинацията промени в проучванията за хронична токсичност най-вероятно са причинени от валсартан. Токсикологичният прицелен орган са били бъбреците, като реакцията е била по-подчертана при мармозетите, отколкото при плъхове. Комбинацията е причинила бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, повишаване на плазмената урея, плазмения креатинин и серумния калий, увеличаване обема на урината и съдържанието на електролити в урината от 30 mg/kg/дневно валсартан + 9 mg/kg/дневно хидрохлоротиазид при плъхове и 10+3 mg/kg/дневно при мармозети), вероятно по механизма на нарушена бъбречна хемодинамика.

Високите дози от комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид водят до понижаване на еритроцитните индекси (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит от 100 + 31 mg/kg дневно при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ дневно при мармозети).

Гореспоменатите ефекти изглежда са вследствие на фармакологичните ефекти на високи дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираното инхибиране на освобождаване на ренин, със стимулиране на ренин-продуциращите клетки) и се наблюдават и при ACE-инхибиторите. Тези находки очевидно нямат значение при употреба на терапевтични дози валсартан при хора.

Комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид не е била изследвана за мутагенност, хромозомни аномалии или канцерогенност, тъй като няма доказателства за взаимодействие между двете вещества. Все пак, тези тестове са били провеждани отделно с валсартан и хидрохлоротиазид и не са дали доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина

Силициев диоксид, колоиден, безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

80 mg / 12,5 mg
Опадри 03F24039
Хипромелоза
Макрогол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Сънсет жълто FCF (E110)
Железен оксид, жълт (E172)



160 mg/25 mg
Опадри 03F26816

Хипромелоза

Макрогол

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни PVC/PE/PVdC-алуминиеви блистери.

Опаковки:

1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 280 таблетки. Болнични опаковки: 30, 50, 56 x 1, 98 x 1 и 280 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1

1124 София

България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2009

