КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20110090/91/92/93/94
Разрешение № -68360-Y 07-04-2025
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/25 mg филмирани таблетки

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12.5 mg film-coated tablets
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12.5 mg film-coated tablets
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg film-coated tablets
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12.5 mg film-coated tablets
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан *(valsartan*) и 12, 5 mg хидрохлоротиазид *(hydrochlorothiazide).*

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан *(valsartan*) и 12, 5 mg хидрохлоротиазид *(hydrochlorothiazide).*

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан *(valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид *(hydrochlorothiazide).*

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 320 mg валсартан *(valsartan)* и 12,5 mg хидрохлоротиазид *(hydrochlorothiazide).*

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 320 mg валсартан (valsartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие:
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.

320 mg/12,5 mg
Една таблетка съдържа 100,70 mg лактоза.

320 mg/25 mg
Една таблетка съдържа 88,83 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
80 mg/12,5 mg: филмираните таблетки са розови, овални, двойноизпъкнали. Размери на таблетката: дължина: 10 mm, ширина: 5 mm.
160 mg/12,5 mg: филмираните таблетки са червено-кафяви, овални, двойноизпъкнали. Размери на таблетката: дължина: 14 mm, ширина: 6 mm.
160 mg/25 mg: филмираните таблетки са светло кафяви, овални, двойноизпъкнали. Размери на таблетката: дължина: 14 mm, ширина: 6 mm.
320 mg/12.5 mg: розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки. Размери на таблетката: дължина: 16 mm, ширина: 8,5 mm.
320 mg/25 mg: светло жълти, овални, двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна филмирани таблетки.Таблетките могат да се делят на равни дози. Размери на таблетката: дължина: 16 mm, ширина: 8,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на артериална хипертония при възрастни.

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка, комбинация от фиксирани дози е показана при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 80 mg/12,5 mg е една филмирана таблетка веднъж дневно.
Препоръчителната доза на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/12,5 е една филмирана таблетка веднъж дневно.
Препоръчителната доза на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/25 mg е една филмирана таблетка веднъж дневно.
Препоръчителната доза Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/12,5 mg е една филмирана таблетка веднъж дневно.
Препоръчителната доза Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/25 mg е една филмирана таблетка веднъж 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 препоръчваното титриране на дозата следва последователното титриране на отделните компоненти.

Клиничният отговор към Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 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/хидрохлоротиазид 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Ако не се наблюдава значим допълнителен ефект при Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/25 mg след 8 седмици лечение трябва да се обмисли лечение с допълнителни или алтернативни антихипертензивни лекарствени продукти (виж точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Начин на приложение
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка може да се приема със или без храна и трябва да бъде приеман с вода.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане
Не се изисква коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) ≥ 30 ml/min). Поради едната съставка, хидрохлоротиазид, Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) и анурия (виж 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 надвишава 80 mg (виж точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на хидрохлоротиазид при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Поради едната съставка, валсартан, Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с билиарна цироза и холестаза (виж точки 4.3, 4.4 и 5.2).

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

Педиатрична популация
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 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 активните субстанции, към лекарствани продукти, производни на сулфонамидите или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- 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.
- Едновременната употреба на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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.

Хидрохлоротиазид

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

За хипокалиемия е съобщавано при лечение с тиазидни диуретици, включително и с хидрохлоротиазид. Препоръчва се често проследяване на стойностите на серумния калий. Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, е свързана с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, 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 хидрохлоротиазид, 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 хидрохлоротиазид. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди започване на лечение с комбинация от валсартан и хидрохлоротиазид.

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 и/или смърт. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност или пост-миокарден инфаркт, трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция. Използването на комбинация от валсартан и хидрохлоротиазид 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 валсаратн и хидрохлоротиазид, може да бъде свързано с влошаване на бъбречната функция. Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка не трябва да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречна артерия
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка не трябва да се използва за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като кръвната урея и серумния креатинин може да се повишат при такива пациенти.

Първичен хипералдостеронизъм
Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка, тъй като тяхната система ренин-ангиотензин не е активирана.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
Както при всички други 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 ≥ 30 ml/min (виж точка 4.2). Когато Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка се използва при пациенти с бъбречно 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка при пациенти, които са претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка трябва да се използва с внимание (виж точки 4.2 и 5.2). Тиазидите трябва да се използват с внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или активно чернодробно заболяване, тъй като лека промяна във флуидния или електролитния баланс може да предизвика чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем
Ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса, и/или езика е докладвано при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти са получавали ангиоедем с други лекарства, включително АСЕ инхибитори. Приемът на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка трябва незабавно да бъде спрян при пациенти, които развият ангиоедем, и Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка не трябва да бъде прилаган повторно (виж точка 4.8).

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

Системен лупус еритематодес
Има съобщения, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системния лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения
Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, 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 (виж точка 4.8). Ако реакция на фоточувствителност възникне по време на лечението, се препоръчвато 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 (AIIRAs) не трябва да се назначават по време на бременност. Освен, ако продължаването на лечение с AIIRAs 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 AIIRAs трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Необходимо е внимание при пациенти, които са показали предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторните антагонисти. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациентите с алергия и астма.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома
Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижение на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението.Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарствения продукт, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Немеланомен рак на кожата
В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.
Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.
Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност
След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

не трябва да вземат това лекарство.
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Едновременна употреба не се препоръчва
Литий
Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременна употреба на АСЕ инхибитори и тиазиди, включително хидрохлоротиазид. 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 хидрохлоротиазид може да засили ефектите на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. гванетидин, метилдопа, вазодилататори, АСЕ инхибитори, АРБи, бета-блокери, калциеви антагонисти и ДРИи).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)
Възможно е намаляване на отговора към пресорните амини. Клиничната значимост на този ефект е несигурен и това не е достатъчно, за да се спре използването им.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включващи селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни НСПВС
При едновременно приложение, НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект на ангиотензин II антагонистите и хидрохлоротиазид. Освен това, едновременната употреба на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 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

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин - алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ 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).

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.

Транспортни молекули
In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на транспортните молекули за чернодробно захващане OATP1B1/OATP1B3 и чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Клиничната значимост на находката е неизвестна. Едновременният прием на инхибитори на чернодробното захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлуксен транспортер (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Трябва да се предприемат подходящи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

мерки при започването или приключването на едновременното лечение с подобни лекарства.

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, фуроземид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка (виж Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид).

Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Съпътстваща употреба, изискваща внимание
Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калия
Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид може да бъде повишен от едновременната употреба с калиеви диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните й.
Ако тези лекарствени продукти трябва да се предпишат с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий (виж точка 4.4).

Лекарствени продукти, които биха могли да предизвикат „torsades de pointes"
Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид следва да бъде прилаган с внимание едновременно с лекарствени продукти, които биха могли да предизвикат „torsades de pointes", в частност Клас Ia и Клас III антиаритмици и някои антипсихотици.

Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия
Хипонатриемния ефект на диуретиците може да бъде повишен от едновременната употреба на лекарства като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици и др. Препоръчва се внимание при дълготрайна употреба на тези лекарства.

Дигиталисова гликозиди
Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се проявят като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (виж точка 4.4).

Калциеви соли и витамин D
Приложението на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира увеличението на серумния калций. Едновременната употреба на тиазидни диуретици с калциеви соли може да предизвика хиперкалиемия при пациенти, предразположени към хиперкалиемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, малигненост или витамин D-свързани състояния).

Противодиабетни аредства (перорални средства и инсулин)
Тиазидите могат да повлияят 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 хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид
Едновременната употреба на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с бета-блокери може да увеличи риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, 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 хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина.
Може да се наложи увеличаване на дозата на пробеницид или сулфинпиразон.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет
Бионаличността на тиазидните диуретици може да се увеличи от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), което очевидно се дължи на отслабване на стомашно-чревния мотилитет и степента на изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетичните вещества като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

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

Йонообменни смоли
Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин и колестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Въпреки това, прилагането на хидрохлоротиазид и смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид се прилага най-малко 4 часа преди или 4-6 часа след приема на смолите, може да намали това взаимодействие.

Цитотоксични агенти
Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклоспорин, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)
Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.

Циклоспорин
Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложненията на подаграта.

Алкохол, барбитурати или наркотици
Едновременното прилагане на тиаздните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатаация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.

Метилдопа
Има изолирани съобщения за хемолитична анемия при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с метилдопа и хидрохлоротиазид.
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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Валсартан
Използването на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRA) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (виж точка 4.4). Използването на AIIRA е противопоказно по време на втория и третия триместър на бременността (виж точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозиция на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

АСЕ 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 (AIIRAs), сходни рискове могат да съществуват и за този клас лекарства. Освен, ако продължаването на лечението с AIIRAs 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 AIIRAs трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIRA 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 AIIRAs е възникнала през втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.
Бебета, чиито майки са приемали AIIRAs трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (виж също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Съществува ограничен опит за употреба на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучвания при животни са недостатъчни.
Хидрохлоротиазид преминава плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, 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.

Кърмене
Няма налична информация относно употребата на валсартан по време на кърмене.
Хидрохлоротиазид се екскретира в човешката кърма. Следователно, употребата на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка по време на кърмене не се препоръчва. За предпочитане е 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 на комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид 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 замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания и лабораторни находки, възникнали по-често с валсартан плюс хидрохлоротиазид, 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/хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции са подредени по честота, най-често на първо място, като се използва 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); с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се степенуват в низходящ ред по отношение на тежестта.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции с валсартан/хидрохлоротиазид

Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Обезводняване
Нарушения на нервната система	
Много редки	Замайване
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
Общи нарушения и условия на мястото на приложение	
Нечести	Умора
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишаване на серумните нива на пикочната киселина, повишаване на серумния билирубин и серумния креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия повишаване в кръвта на урейния 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 хидрохлоротиазид, дори и ако не са наблюдавани в клинични проучвания, или по време на постмаркетинговия период.

Таблица 2. Честота на нежеланите реакции с валсартан

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Намален хемоглобин, Спад в хематокрита, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност алергични, включително и серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Увеличение на серумния калий
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Коремна болка
Много редки	Интестинален ангиоедем
Хепатобилиарни нарушения	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

С неизвестна честота	Повишаване на стойностите на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиоедем, обрив, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност

Таблица 3. Честота на нежеланите реакции с хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е интензивно предписван в продължение на много години, често в по-високи дози от тези, прилагани във Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка. Следните нежелани реакции са съобщавани при пациенти, лекувани като монотерапия с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид:

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)[1]
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, недостатъчност на костния мозък
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипокалиемия, повишаване на липидите в кръвта (главно при по-високи дози)
Чести	Хипонатриемия, хипомагнеземия, хиперурикемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия и влошаване на диабетното метаболитно състояние
Много редки	Хиперхлоремия, алкалоза
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Главоболие, замаяност, парестезия
Нарушения на очите	
Редки	Зрителни нарушения
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток, остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Загуба на апетит, гадене и повръщане
Редки	Запек, стомашно-чревен дискомфорт, диария
Много рядко	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза или жълтеница
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други форми на обрив

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална Некролиза, кожни лупус еритематодес-подобни реакции, рецидив на кожен лупус еритематодес
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота	Пирексия, астения
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на репродуктивна система и гърдата	
Чести	Импотентност

[1] Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск 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.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Предозирането 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 предозиране на хидрохлоротиазид: 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 кръвообръщението.
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 клирънса на хидрохлоротиазид може да се намали чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA03.

Валсартан/хидрохлоротиазид
При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с хидрохлоротиазид 12,5 mg, са наблюдавани значително по-голямо средно систолно/диастолно ВР понижение с комбинацията от

валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) в сравнение с 12,5 mg хидрохлоротиазид (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлоротиазид 25 mg (6,8/5,7 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (диастолно BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (60%) в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (25%) и хидрохлоротиазид 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 BP понижение е наблюдавано с комбинацията от валсартан/ хидрохлоротиазид 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 BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 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/хидрохлоротиазид с отделните им компоненти, значително по-големи понижения на систолно/диастолно BP са наблюдавани с комбинацията от валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и двете съставки -хидрохлоротиазид 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 BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/ хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (64%) в сравнение с плацебо (29%) и хидрохлоротиазид (41%).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с хидрохлоротиазид 12,5 mg, значително по-голямо средно понижение на систолно/диастолно BP понижение са наблюдавани с комбинацията валсартан/ хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с 25 mg хидрохлоротиазид (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (BP <140/90 mmHg или SBP понижение ≥ 20 mmHg или DBP понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 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 BP понижение е наблюдавано както с комбинация от валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) така и с 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 BP 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 BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/ хидрохлоротиазид 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/хидрохлоротиазид с отделните им компоненти, значително по-голямо средно систолно/диастолно BP понижение са наблюдавани с комбинацията от валсартан/ хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. 12,5 mg хидрохлоротиазид (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид 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 BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо (29%), както и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид 25 mg (54%) и валсартан 160 mg (59%).

При едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с хидрохлоротиазид 12,5 mg, значително по-голяма средна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

систолно/диастолно BP понижение е наблюдавано с комбинацията от валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с 25 mg хидрохлоротиазид (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, значително по-голям процент от пациентите са отговорили (BP <140/90 mmHg или SBP понижение ≥ 20 mmHg или DBP намаление ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 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 BP понижение е наблюдавано от комбинациите от валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в BP 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 BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 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/хидрохлоротиазид с отделните им компоненти, значително в по-голяма средно систолно/диастолно BP понижение е наблюдавано с комбинацията от валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. 12,5 mg хидрохлоротиазид (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид 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 BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо (29%), както и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид 25 mg (54%) и валсартан 160 mg (59%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не се контролират адекватно с валсартан 320 mg, значително по-голям понижение на систолно/диастолното АН са наблюдавани както с комбинация на валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) в сравнение с валсартан 320 mg (6,1/5,8 mmHg).
Разликата в понижаването на систолното BP между дозите 320/25 mg и 320/12,5 mg също достига статистическа значимост. Освен това, значително по-голям процент от пациентите, отговорили (диастолното АН <90 mmHg или намаляване ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (75%) и 320/12,5 mg (69%) в сравнение с валсартан 320 mg (53 %).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, с промишлен дизайн проучване са сравнявани различни дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид на съответните компоненти, значително по-голям понижения на систолно/диастолното АН са наблюдавани при комбинацията на валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) в сравнение с плацебо (7,0/5,9 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Освен това, значително по-голям процент от пациентите, отговорили (диастолното АН <90 mmHg или намаляване ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (85%) и 320/12,5 mg (83%) в сравнение с плацебо (45%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид 25 mg (66%) и валсартан 320 mg (69%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно-контролирано проучване при пациенти, които не се контролират адекватно с валсартан 320 mg, значително по-голям понижение на систолно/диастолното АН са наблюдавани както с комбинация на валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) в сравнение с валсартан 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Разликата в понижаването на систолното BP между дозите 320/25 mg и 320/12,5 mg също достига статистическа значимост. Освен това, значително по-голям процент от пациентите, отговорили (диастолното АН <90 mmHg или намаляване ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (75%) и 320/12,5 mg (69%) в сравнение с валсартан 320 mg (53%).
В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, с промишлен дизайн проучване са сравнявани различни дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид на съответните компоненти, значително по-голям понижения на систолно/диастолното АН са наблюдавани при комбинацията на валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) в сравнение с плацебо (7,0/5,9 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Освен това, значително по-голям процент от пациентите, отговорили (диастолното АН <90 mmHg или намаляване ≥ 10 mmHg) с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (85%) и 320/12,5 mg (83%) в сравнение с плацебо (45%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид 25 mg (66%) и валсартан 320 mg (69%).

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

Благоприятните ефекти на валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид върху сърдечносъдовата смъртност и заболеваемост са неизвестни.
Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечносъдовата смъртност и заболеваемост.

Валсартан
Валсартан е перорално активен и специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той действа избирателно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на Ang II в резултат на AT_1 рецепторна блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните AT_2 рецептори, което противодейства на ефекта на AT_1 рецептора. Валсаратн проявява частична агонистична активност към AT_1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT_1 рецептора, отколкото за AT_2 рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които се знае, че имат важна роля в сърдечносъдовата 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 P-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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 рибаунд 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%). Заключението е, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими намаления в ОАЕ в хипертензивни пациенти с диабет тип 2.

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 ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова 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 сърдечносъдовите 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 ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
ACE 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 сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Хидрохлоротиазид
Мястото на действие на тиазидни диуретици е предимно в дисталните извити каналчета в

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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^+Cl^- симпортер, вероятно чрез конкуриране на мястото за свързване на Cl^- 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 плазмения 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 медиира от ангиотензин II, така че при едновременното приложение на валсартан, редукцията на серумен калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно ≥50 000 mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан/хидрохлоротиазид

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 хидрохлоротиазид. Това наблюдавано взаимодействие няма влияние върху комбинираната употреба на валсартан и хидрохлоротиазид, 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 и затова валсартан може да се дава с или без храна.

Разпределение

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

Биотрансформация

Валсартан не се 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ * 20

Елиминиране
Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад (Т ½ α <1 час и Т ½ ß 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). Повишаването на средната AUC е линеарно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.
Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70 %.

Разпределение
Привидният обем на разпределение е 4-8l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

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

Специални популации

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

Бъбречно увреждане
В препоръчаните дози на Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка не се налага коригиране на дозата за пациенти със скорост на гломерулна филтрация (GFR) 30-70 ml/min.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и пациенти, подложени на диализа, няма налични данни за Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се отстранява с диализа, докато при диализата се постига клирънс на хидрохлоротиазид.

При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (виж точка4.3).

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

сравнение със здрави доброволци (виж точка 4.2 и 4.4).
Няма данни за употреба на валсартан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (виж точка 4.3). Чернодробно заболяване не засяга значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазида.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан и хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден при мормозетите), 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 хидрохлоротиазид на основата на mg/m^2. Съответно, тези дози при мармозетите, представляват 0,3 и 1,2-пъти по-висока от препоръчителната максимална доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлоротиазид на основата на mg/m^2. (Изчисленията са на база пероралната доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид при 60- килограмов пациент).

Високи дози на комбинацията валсартан и хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид на основата на mg/ m^2. Тези дози при мармозетите, съответно, представляват 0,9 и 3,5 пъти над максимално препоръчваната доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлоротиазид на основата на mg/ m^2. (Изчисленията са на база перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид на основата на mg/ m^2. Тези дози при плъхове, респективно, представляват 18 и 73 пъти по-висока от препоръчителната максимална доза на човека (MRHD) от валсартан и хидрохлоротиазид на основата на mg/ m^2. (Изчисленията са на база перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

хидрохлоротиазид и няма доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност за валсартан и няма доказателства за мутагенност и хромозомни аномалии за хидрохлоротиазид.

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-слоба наддаване на тегло и забавено развитие (pinna detachment и незатваряне на ушния канал) при поколението (виж 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^2 (изчисления са на база перорална доза от 320 mg/ден и 60-кг пациента). Подобни резултати са наблюдавани с валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци. В проучванията за ембрио-феталното развитие (Сегмент II) с валсартан/ хидрохлоротиазид 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:
Целулоза микрокристална
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Кроскармелоза натрий
Повидон K-25
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:
Хипромелоза 2910 6 cP
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Железен оксид, червен (E172)- само в 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg и 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Железен оксид, жълт (E172) – само в 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg и 320 mg/25 mg филмирани таблетки

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 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 Вид и съдържание на опаковката

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Блистер (PVC/PE/PVDC-фолио, Al-фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280 филмирани таблетки, 56 x 1, 98 x 1 и 280 x 1 филмирана таблетка, в кутия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Блистер (PVC/PE/PVDC-фолио, Al-фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280 филмирани таблетки, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 филмирана таблетка, в кутия.

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Блистер (PVC/PE/PVDC-фолио, Al-фолио): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280 филмирани таблетки, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 филмирана таблетка, в кутия.

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Блистер (PVC/PE/PVDC-фолио, Al-фолио): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280 филмирани таблетки, 56 x 1, 98 x 1 и 280 x 1 филмирана таблетка, в кутия.

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/25 mg филмирани таблетки
Блистер (PVC/PE/PVDC-фолио, Al-фолио): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280 филмирани таблетки, 56 x 1, 98 x 1 и 280 x 1 филмирана таблетка, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожават 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

Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 80 mg/12,5 mg: Рег. №: 20110090
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/12,5 mg: Рег. №: 20110091
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 160 mg/25 mg: Рег. №: 20110092
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/12,5 mg: Рег. №: 20110093
Валсартан/Хидрохлоротиазид Крка 320 mg/25 mg: Рег. №: 20110094

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

Дата на първа регистрация: 08.02.2011 год.
Дата на последно подновяване: 09.08.2016 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

14 Март 2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *