КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валоминдо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване
Valomindo 80 mg/1.5 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валоминдо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване
Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 80 mg валсартан *(valsartan)* и 1,5 mg индапамид (*indapamide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Валоминдо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване: кръгли, двойноизпъкнали двуслойни таблетки. Единият слой е розов, мозаечен, с обозначение VI1. Другият слой е бял до жълто-бял. Размери на таблетката: диаметър приблизително 11 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Валоминдо е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, които са адекватно контролирани с валсартан и индапамид, приемани едновременно, в същата доза както в комбинацията, но като отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка дневно от съответната концентрация.
Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за начална терапия.

Преди промяна на лечението към Валоминдо, пациентите трябва да бъдат контролирани на постоянни дози на монокомпонентите, приемани по същото време. Дозата на Валоминдо трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на смяната.

Ако е необходима промяна на дозата, тя трябва да стане чрез индивидуално титриране на отделните монокомпоненти на комбинация.

Специални популации

Старческа възраст
При хора в старческа възраст креатининът в плазмата трябва да се интерпретира във връзка с възрастта, теглото и пола. Пациентите в старческа възраст могат да се лекуват с Валоминдо, когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена.

Бъбречно увреждане
При тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Тиазидните и тиазид-подобните диуретици са напълно ефективни, само когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена.

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

Педиатрична популация
Валоминдо не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст.
Безопасността и ефикасността на Валоминдо не са установени в тези популации.

Начин на приложение
Перорално приложение.
Валоминдо може да бъде приеман независимо от храненето и трябва да се приема с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към други сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза, холестаза или чернодробна енцефалопатия.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на валсартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Тежка бъбречна недостатъчност.
- Хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Изчерпването на калия и развитието на хипокалиемия е основният риск при тиазидните и тиазид-подобните диуретици. Рискът от хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотврати при определени рискови групи като хора в старческа възраст, хора с недохранване и/или приемащи множество лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит, исхемична болест на сърцето и пациенти със сърдечна недостатъчност. В такива случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмия.

Пациентите с удължен QT интервал също са с повишен риск, независимо от това дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемията (както и брадикардията) е предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, и по специално потенциално фаталните *Torsades de pointes*.

По-често мониториране на плазмените нива на калия се изисква при всички по-горе посочени случаи. Първото определяне на плазмените нива на калия трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.

Ако се открие хипокалиемия, е необходима нейната корекция. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Серумен натрий
Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди започване на лечение с Валоминдо.

Серумният натрий трябва да се определя преди започване на лечението с индапамид, а след това на редовни интервали по време на лечението. Понижението на натриевите нива може първоначално да е асимптоматично и затова е необходимо редовно изследване. То трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и при пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяко лечение с диуретици може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Хипонатриемия с хиповолемия може да бъде отговорна за дехидратация и ортостатична хипотония.

Едновременната загуба на хлорни йони, може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слабо изразени.

Плазмен магнезий
Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж.точки 4.5 и 4.8).

Серумен калций
Тиазидни и тиазид-подобните диуретици могат да понижат уринната екскреция на калций и да причинят леко и преходно повишение на плазмените нива на калция. Изявената хиперкалциемия може да се дължи на предшестващ недиагностициран хиперпаратиреоидизъм.

Лечението трябва да се спре преди да се изследва функцията на паратиреоидната.жлеза.

Кръвна захар
Проследяването на кръвната глюкоза е важно при диабетици, особено на фона на хипокалиемия.

Пикочна киселина
При хиперурикемични пациенти, лекувани с индапамид, може да е повишена склонността към подагрозни пристъпи.

Нарушена бъбречна функция
Тиазидните и тиазид-подобните диуретици са напълно ефективни, само когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (плазмени нива на креатинина под стойността от 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l за възрастни). При хората в старческа възраст стойността на плазмените креатининови нива трябва да се интерпретира, като се отчитат влиянието на възрастта, теглото и пола на пациента.
Вторичната хиповолемия в резултат на загубата на вода и натрий, индуцирана от диуретика в началото на лечението, причинява понижение на гломерулната филтрация. Вследствие на това може да настъпи повишение на нивата на уреята и креатинина. Тази транзиторна функционална бъбречна недостатъчност няма нежелани последствия при пациентите с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Стеноза на бъбречната артерия
При пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерията на единствен бъбрек безопасната употреба на валсартан не е установена.
Краткосрочно приложение на валсартан при дванадесет пациенти с реновазална хипертония вследствие на едностранна стеноза на бъбречната артерия не води до значими промени в бъбречната хемодинамика, серумния креатинин или нивото на уреята в кръвта (BUN). Независимо от това, други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин, могат да повишат стойностите на кръвната урея и серумния креатинин при пациенти с едностранна

стеноза на бъбречната артерия, поради което се препоръчва проследяване на бъбречната функция при пациентите, лекувани с валсартан.

Бъбречна трансплантация
До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на валсартан при пациенти, прекарали наскоро бъбречна трансплантация.

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 трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Чернодробно увреждане
Валоминдо е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и при пациенти с холестаза (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Когато чернодробната функция е увредена, тиазид-подобните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома, особено в случай на електролитен дисбаланс. Ако това настъпи, приложението на диуретика трябва да се спре незабавно.

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

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

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

Анамнеза за ангиоедем
Ангиоедем, включващ подуване на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкциа и/или подуване на лицето, устните, фаринкса, и/или езика, е докладван при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти са получавали ангиоедем и от други лекарствени средства, включително АСЕ инхибитори.
Валоминдо трябва незабавно да бъде спрян при пациенти, развиващи ангиоедем, и лечението с Валоминдо не бива да се възобновява (вж. точки 4.8).

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ) или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ) или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да

става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ) не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Фоточувствителност
Случаи на реакции на фоточувствителност са съобщени при тиазиди и тиазидни производни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появят реакции на фоточувствителност, се препоръчва прекратяване на лечението. Ако повторното приемане на диуретика се счете за необходимо, се препоръчва изложените на светлина части да бъдат защитени от слънце или изкуствени UVA.

Спортисти
Спортистите трябва да знаят, че този продукт съдържа активно вещество, което може да доведе до положителна допинг-проба.

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 трайна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се спре на приема на лекарството възможно най-бързо. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налагане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с валсартан

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

Едновременна употреба не се препоръчва

Литий:
Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба на литий с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери, включително валсартан. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима. Ако се прилага и диуретик, се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде допълнително повишен.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други субстанции, които биха могли да повишат нивата на калий:
Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, който засяга калиевите нива, да бъде комбиниран с валсартан, се препоръчва следене на плазмените нива на калий.

Едновременна употреба, при която се изисква повишено внимание

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g/дневно и неселективни НСПВС:
Когато ангиотензин II-рецепторните блокери се прилагат едновременно с НСПВС, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това едновременната употреба на ангиотензин II-рецепторни блокери и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

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

Други:
При проучвания за лекарствено взаимодействие с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия с валсартан или някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуроземид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Свързани с индапамид

Комбинации, които не се препоръчват

Литий:
Съпътстващата употреба на литий може да доведе до повишаване на плазмените му нива с признаци на предозиране, както при безсолна диета (редукция на екскрецията на лития с урината). Ако обаче употребата на диуретици е необходима, се изискват строго мониториране на плазмените нива на литий и корекция на дозата му.

Комбинации, при които се зискват допълнителни мерки при употреба

Лекарства, индуциращи torsades de pointes:
- клас Ia антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- клас III антиаритмични средства (амиодарон, соталол, дофетилид и ибутилид, бретилиум);
- някои антипсихотични средства: фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
- бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд),
- бутирофенони (дроперидол, халоперидол);
- други: бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, интравенозен винкамин.

Повишен риск от поява на камерни аритмии, по специално *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор). Да се следи за поява на хипокалиемия и да се коригира, ако е необходимо, преди започване на комбинацията. Препоръчва се клинично проследяване, както и проследяване на плазмените електролити и ЕКГ. Да се използват вещества, които нямат недостатъка да провокират появата на *torsades de pointes* в условията на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително COX-2 селективни инхибитори, високи дози ацетилсалицилова киселина (≥ 3 g/ден):
Възможно понижение на антихипертензивния ефект на индапамид. Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (понижение на гломерулната филтрация). Пациентът трябва да е добре хидратиран и да се мониторира бъбречната функция от началото

на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ):
Когато се започва лечение с АСЕ инхибитор, при наличие на натриев дефицит (специално при пациенти със стеноза на бъбречната артерия), има риск от внезапна поява на хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност.
При хипертония, когато предхождащото диуретично лечение може да доведе до натриев дефицит, е необходимо:
- или да се спре диуретикът 3 дни преди започване на лечение с АСЕ инхибитора и да се започне отново калий-несъхраняващия диуретик, ако е необходимо,
- или да се започне с ниска начална доза от АСЕ-инхибитор и тя постепенно да се повишава.

При застойна сърдечна недостатъчност трябва да се започне с много ниска доза АСЕ инхибитор, по възможност след понижаване на дозата на съпътстващия калий-несъхраняващ диуретик.

При всички случаи трябва да се проследява бъбречната функция (креатинин в плазмата) през първите седмици от лечението с АСЕ инхибитор.

Други вещества, причиняващи хипокалиемия: амфотерицин В (i.v. приложение), глюко- и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи.
Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Проследяване на плазмените калиевите нива и корекция, ако е необходима. Особено внимание е необходимо в случаи на съпътстващо лечение с дигиталис. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативи.

Баклофен:
Повишен антихипертензивен ефект.
Пациентът трябва да е добре хидратиран и да се мониторира бъбречната функция от началото на лечението.

Дигиталисови препарати:
Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.

Комбинации, изискващи специално внимание

Алопуринол
Едновременното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен):
Докато тези комбинации са полезни при някои пациенти, хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) може да се появи въпреки това. Плазмените калиеви нива и ЕКГ трябва да се проследяват и да се преразгледа лечението, ако е необходимо.

Метформин:
Повишен е риска от поява на лактатна ацидоза, индуцирана от метформин, дължаща се на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с приложението на диуретици и по-специално бримкови диуретици. Да не се използва метформин, когато плазмените нива на креатинина превишават 15 mg/l (135 µmol/l) при мъже и 12 mg/l (110 µmol/l) при жени.

Йод-съдържащи контрастни вещества:
На фона на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от настъпването на остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват високи дози йод-съдържащи контрастни вещества.
Трябва да се извърши рехидратация преди да се прилагат йод-съдържащи съединения.

Имипрамин-подобни антидепресанти, невролептици:
Повишен риск от увеличаване на антихипертензивния ефект и поява на ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Калций (соли):
Риск от хиперкалциемия поради пониженото елиминиране на калций с урината.

Циклоспорин, такролимус:
Риск от повишаване на креатинина без промяна в нивата на циклоспорин в кръвообращението, дори когато няма изчерпване на вода/натрий.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение):
Намален антихипертензивен ефект (задръжка на вода/натрий поради ефектите на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до заключения; все пак, слабо повишаване на риска не може да се изключи. Въпреки, че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II-рецепторните блокери (АРБ), подобен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен ако продължаването на лечението с АРБ се сметне за жизненонеобходимо, пациентите, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АРБ трябва да се прекрати незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията при терапия с АРБ по време на втория и третия триместър може да доведе до фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия), вж. точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“.
В случай че има експозиция на АРБ през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.
Новородени, чийто майки са приемали АРБ, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Липсват или има ограничени данни (за изхода при по-малко от 300 случая на бременност) за употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър от бременността може да намали обема на плазмата в майчиния организъм, както и утероплацентарното кръвообръщение, което може да причини и фетоплацентарна исхемия и забавяне в растежа.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж.точка 5.3).

Кърмене

Валоминдо не трябва да се прилага по време на кърмене.

Поради липсата на данни относно употребата на валсартан по време на кърмене, приемът на валсартан не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Има недостатъчна информация за екскрецията на индапамид/метаболитите му в кърмата. Могат да се появят свръхчувствителност към сулфонамидните производни и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.
Индапамид е тясно свързан с тиазидните диуретици, които по време на кърмене се асоциират с намаляване или дори преустановяване на кърменето.

Фертилитет
Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Валсартан/индапамид може да предизвика различни реакции във връзка с понижаването на кръвното налягане при индивидулани случаи, особено в началото на лечението. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести (≥ 1/10)
- Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
- Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
- Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
- Много редки (< 1/10 000)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Обобщение на профила на безопасност
В контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с хипертония общата честота на нежелани реакции (НЛР) е сравнима с тази при плацебо и е в съгласие с фармакологичния профил на валсартан. Честотата на НЛР не е свързана с дозата или продължителността на лечението, а също така не показва връзка с пола, възрастта или расата. НЛР, основани на клинични проучвания, пост-маркетингов опит и лабораторни резултати са изброени по-долу съгласно системо-органната класификация.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение с индапамид са хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица, предразположени към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви. Голяма част от нежеланите реакции, отнасящи се до клиничните или лабораторните параметри, са зависили от дозата.

Таблично представяне на нежеланите реакции

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

MedDRA системо-органни класове	**Нежелани реакции**	**Валсартан**	**Индапамид**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза	–	Много редки
	Апластична анемия	–	Много редки
	Хемолитична анемия	–	Много редки
	Левкопения	–	Много редки
	Тромбоцитопения	С неизвестна честота	Много редки
	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения	С неизвестна честота	-
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, включително серумна болест	С неизвестна честота	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалциемия	–	Много редки
	Хипокалиемия (вж. точка 4.4)	–	Чести
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота	Нечести
	Хипохлоремия	–	Редки
	Хипомагнезиемия	–	Редки
	Повишен серумен калий	С неизвестна честота	-
Нарушения на нервната система	Световъртеж	С неизвестна честота	Редки
	Главоболие	-	Редки
	Парестезия	-	Редки
	Синкоп	-	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Миопатия	-	С неизвестна честота
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота
	Зрителни нарушения	-	С неизвестна честота
	Остра закритоъгълна глаукома	-	С неизвестна честота
	Хороидален излив	-	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Аритмия	-	Много редки
	Torsade de pointes (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония	-	Много редки
	Васкулит	С неизвестна честота	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Нечести	-
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	-	Нечести
	Гадене	-	Редки
	Запек	-	Редки
	Сухота в устата	-	Редки
	Панкреатит	-	Много редки
	Коремна болка	Нечести	-

	Интестинален ангиоедем	Много редки	-
Хепато-билиарни нарушения	Повишение на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин	С неизвестна честота	-
	Абнормна чернодробна функция	-	Много редки
	Вероятност за поява на чернодробна енцефалопатия при известна чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота
	Хепатит	-	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Реакции на свръхчувствителност	-	Чести
	Макулопапулозни обриви	-	Чести
	Пурпура	-	Нечести
	Ангиоедем	С неизвестна честота	Много редки
	Уртикария	-	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки
	Синдром на Stevens-Johnson	-	Много редки
	Възможно влошаване на известен остър дисеминиран лупус еритематозус	-	С неизвестна честота
	Реакции на фотосенсибилизация (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Булозен дерматит, обрив, сърбеж	С неизвестна честота	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия	С неизвестна честота	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота	Много редки
	Повишаване на серумния креатинин	С неизвестна честота	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	-	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Нечести	Редки
Изследвания	ЕКГ удължен QT-интервал (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
	Повишени нива на кръвна захар (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Повишени нива на пикочна киселина в кръвта (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Повишени нива на чернодробни ензими	-	С неизвестна честота

Описание на определени нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg и 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично

лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Свързани с валсартан

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок.

Свързани с индапамид

За индапамид е установено, че не е токсичен в доза до 40 mg, т.е. 27 пъти по-висока от терапевтичната доза.
Признаците на остра интоксикация се изразяват под формата на водно-електролитен дисбаланс (хипонатриемия, хипокалиемия), които се манифестират с гадене, повръщане, хипотония, гърчове, вертиго, замаяност, объркаост, полиурия или олигурия до степен на анурия (поради хиповолемия).

Лечение

Свързани с валсартан

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

Свързани с индапамид

Началните мерки включват бързо елиминиране на погълнатото вещество(а) чрез стомашна промивка и/или приложение на активен въглен, последвано от възстановяване на водното/електролитното равновесие до норма в специализирано заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), комбинации,

ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и диуретици, АТС код: C09DA03.

Валсартан

Механизъм на действие

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) рецепторен блокер. Той действа селективно върху АТ1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ1 рецептора, отколкото към АТ2 рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечносъдовата регулация.

Фармакодинамични ефекти

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

Индапамид

Механизъм на действие

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично е сроден с диуретиците от групата на тиазидите, които инхибират реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент на тубулите.

Фармакодинамични ефекти

Индапамид повишава уринната екскреция на натрий и хлориди, като така повишава диурезата. В по-малка степен се повишава екскрецията на калий и магнезий, като по този начин увеличава отделянето на урина и осъществява антихипертензивно действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Свързани с валсартан

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.
При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием реален антихипертензивен ефект е налице в рамките на 2 седмици, а максималният ефект се постига в рамките на 4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен 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.

Свързани с индапамид

В клинични изпитвания от фаза II и III, прилагането на индапамид като монотерапия показва антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичният ефект е с лек итензитет.
Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на артериалния комплайънс и намаляване на артериоларната и периферната резистентност.
Индапамид понижава левокамерната хипертрофия.
Терапевтичният ефект на тиазидните и сродните диуретици над определена доза придобива формата на плато, докато нежеланите реакции продължават да се увеличават. Ако лечението не е ефективно, дозата не трябва да се повишава.

Проучвания при кратко-, средно- и дългосрочно приложение на индапамид при пациенти с хипертония показват че индапамид:
- не повлиява липидния метаболзъм: триглицериди, холестерол с ниска плътност и холестерол с висока плътност;
- не полвиява въглехидратната обмяна, дори при диабетно болни с хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан

Абсорбция
След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2–4 часа с таблетките и за 1-2 часа с разтвора. Средната абсолютна бионаличност е 23% с таблетките и респективно 39% с разтвора. Системната експозиция и пиковата плазмена концентрация на валсартан е около 1,7 пъти и 2,2 пъти по-голяма при разтвора, в сравнение с таблетките.

Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а 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 нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

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

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

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

Специални групи пациенти

Старческа възраст
При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-висока обща експозиция на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост.

Нарушена бъбречна функция
Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е отговорен само за 30% от общия плазмен клирънс, не е отчетена корелация между бъбречната функция и общата експозиция на валсартан. Поради тази причина не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 10 ml/min). Липсват данни за безопасна употреба при пациентите с креатининов клирънс < 10 ml/min) и при провеждащите диализа, поради което валсартан трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4). Валсартан се свързва с плазмените протеини във висока степен и е малко вероятно да бъде отстранен чрез диализа.

Чернодробно увреждане
Приблизително 70% от абсорбираната доза се елиминира в жлъчката, главно в непроменена форма. Валсартан не претърпяват никакви биотрансформаци. Удвояване на експозицията (AUC) е наблюдавана при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави хора. Не е наблюдавана обаче корелация между плазмената концентрация на валсартан и степента на чернодробна дисфункция. Валсартан не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Индапамид

Абсорбция
Фракцията от индапамид, която се освобождава, се абсорбира бързо и без остатък чрез стомашно-чревния тракт. Храненето слабо повишава скоростта на абсорбция, но не оказва влияние върху количеството на абсорбираното вещество. Пиковите серумни нива след еднократна доза се постигат около 12 часа след приема, повторното въвеждане намалява вариациите в серумните нива между двете дози. Въпреки това съществува интериндивидуална вариабилност.

Разпределение
Свързването на индапамид с плазмените белтъци е в 79 %. Плазменото време на полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Равновесна концентрация се достига след 7 дни. Повторното приложение не води до кумулиране.

Елиминиране
Индапамид се метаболизира екстензивно в черния дроб; по-малко от 7% от дозата се екскретира като непроменено лекарство. Неактивните метаболити се екскретират в урината (70% от дозата) и в изпражненията (23% от дозата).

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане
Фармакокинетичните параметри не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Валсартан
Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал.
При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/ m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).
При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на уреята в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).
При мармозетки в сравними дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишаване на уреята и креатинина. Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

Индапамид
Индапамид показва отрицателни резултати при тестове на мутагенни и канцерогенни свойства. Приложението на най-високите дози перорално при различни видове животни (40 до 8 000 пъти по-високи от терапевтичната доза) показва влошаване на диуретичните свойства на

индапамид. Основните симптоми на интоксикиране, появили се по време на проучванията на остра токсичност с индапамид, приложен интравенозно или интраперитонеално са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадипнея и периферна вазодилатация. Проучванията за репродуктивна токсичност не са показали ембриотоксичност и тератогенност. Фертилитетът не се повлиява при мъжки и женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Слой на валсартан
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Слой на индапамид
Микрокристална целулоза
Манитол
Хипромелоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Карбомери
Червен железен оксид (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC//Al фолио): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 или 100 таблетки с изменено освобождаване, в кутия.
Блистер (OPA/Al/PVC//Al фолио), календарна опаковка: 14, 28, 56 или 84 таблетки с изменено освобождаване, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20250017

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

Дата на първо разрешение: 23.01.2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24 Юли 2026

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