ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20090124/25-126
Разрешение № 68585-90/22-04-2025
BG/MA/MP -
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сартег HCT 80/12,5 mg филмирани таблетки
Сартег HCT 160/12,5 mg филмирани таблетки
Сартег HCT 160/25 mg филмирани таблетки

Sarteg HCT 80/12.5 mg film-coated tablets
Sarteg HCT 160/12.5 mg film-coated tablets
Sarteg HCT 160/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg valsartan и 12,5 mg hydrochlorothiazide.
Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg valsartan и 12,5 mg hydrochlorothiazide.
Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg valsartan и 25 mg hydrochlorothiazide.

Помощни вещества с известен ефект
Всяка Сартег HCT 80/12,5 mg филмирана таблетка съдържа 29,72 mg лактоза монохидрат и 0,25 mg лецитин (съдържа соево масло).
Всяка Сартег HCT 160/12,5 mg филмирана таблетка съдържа 71,94 mg лактоза монохидрат, 0,5 mg лецитин (съдържа соево масло) и 0,56 mg Сънсет жълто FCF (E110).
Всяка Сартег HCT 160/25 mg филмирана таблетка съдържа 59,44 mg лактоза монохидрат и 0,5 mg лецитин (съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Сартег HCT 80/12,5 mg: Розови, овални, биконвексни филмирани таблетки, 11 x 5,8 mm, маркирани с „V“ от едната страна и с „H“ от другата.
Сартег HCT 160/12,5 mg: Червени, овални, биконвексни филмирани таблетки, 15 x 6 mm, маркирани с „V“ от едната страна и с „H“ от другата.
Сартег HCT 160/25 mg: Оранжеви, овални, биконвексни филмирани таблетки, 15 x 6 mm, маркирани с „V“ от едната страна и с „H“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Сартег HCT комбинация от фиксирани дози е показан за пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Препоръчителната доза на Сартег НСТ X mg/Y mg е една филмирана таблетка дневно.
Препоръчва се титриране на дозата по отделните компоненти. Винаги повишаването на дозата на отделните компоненти трябва да става постепенно, за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции.
Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към комбинация от фиксирани дози при пациенти с хипертония, която не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид, при спазване на постепенното увеличаване на дозата.

Клиничният отговор на Сартег НСТ трябва да се оцени след започване на лечението и ако кръвното налягане остава неконтролирано, дозата може да се увеличи чрез увеличаване на дозата на всеки един от компонентите до максимална доза Сартег 320 mg/25 mg.

Антихипертензивният ефект може да се наблюдава в рамките на 2 седмици.
При повечето пациенти максимален ефект се наблюдава в рамките на 4 седмици. При някои пациенти обаче може да са необходими 4-8 седмици лечение. Това трябва да се има предвид при титриране на дозата.

Особени групи пациенти

Бъбречно увреждане
Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (Гломерулна филтрация (GFR) ≥30 ml/min). Поради хидрохлоротиазид Сартег НСТ е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 mL/min) и анурия (виж т. 4.3, 4.4 и 5.2).

Захарен диабет
Едновременното приложение навалсартан с алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет (виж т. 4.3).

Чернодробно увреждане
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да надвишава 80 mg (виж т. 4.4). Не се налага уточняване на дозата на хидрохлоротиазид при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Поради валсартан Сартег НСТ е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност или билиарна стеноза и холестаза (виж т. 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст
При тези пациенти не е необходимо намаляване на дозата.

Педиатрична популация
Сартег НСТ не се препоръчва при деца под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение
Сартег НСТ може да се приема с или без храна, с малко вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, или други лекарства, производни на сулфонамидите, соево масло, фъстъчено масло или към някое от помощните вещества, изброени в т.6.1.
- Второ и трето тримесечие от бременността (виж т. 4.4 и т. 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.
- Едновременно приложение на Сартег НСТ с алискирен-съдържащи продукти е

противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR <60 ml/min/1.73 m^2) (виж точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Остра респираторна токсичност
Докладвани са много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ARDS) след прием на хидрохлоротиазид. Белодробният оток обикновено се развива в рамките на минути до часове след прием на хидрохлоротиазид. В началото симптомите включват диспнея, треска, белодробна увреда и хипотония. Ако се подозира диагнозата ARDS, приложението на Сартег НСТ трябва да се преустанови и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага на пациенти, които преди това са имали ARDS след прием на хидрохлоротиазид.

Промени в нивата на серумните електролити
Валсартан
Едновременното прилагане с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат калиевите нива (хепарин и др.) не се препоръчват. Контролиране на нивата на серумния калий е препоръчително.

Хидрохлоротиазид
При лечение с тиазидни диуретици, включително с хидрохлоротиазид се наблюдава хипокалиемия. Честото монтитериране на нивата на серумния калий е препоръчително.
Лечението с тиазидни диуретици, включително с хидрохлоротиазид, се свързва с наличието на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидните производни, включително хидрохлоротиазид увеличават екскрецията на магнезий в урината, в резултат на което може да възникне хипомагнезиемия. Екскрецията на калций се намалява от тиазидните диуретици. В резултат на това може да възникне хиперкалциемия.
Както при всеки пациент, получаващ диуретици, периодичното определяне на нивата на серумните електролити трябва да се осъществява през съответни времеви интервали.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит
Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да се наблюдават за проявата на клинични признаци за дисбаланс на течности или електролити.

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, например такива, получаващи високи дози диуретици в редки случаи може да възникне симптоматична хипотония след започване на лечение със Сартег НСТ. Електролитният и/или обемният дефицит се коригира преди започването на лечение със Сартег НСТ.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, при които е налице стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система
При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например пациенти с тежка сърдечна недостатъчност) лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим се свързва с наличието на олигурия и/или прогресираща азотемия, а в редки случаи и с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност или след инфаркт на миокарда винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция. Приложението на Сартег НСТ при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност все още не е проучено.
Следователно не може да бъде изключено предположението, че поради инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система приложението на Сартег НСТ може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Сартег НСТ не трябва да се прилага при такива пациенти.

Стеноза на бъбречна артерия
Не е установено безопасно приложение на Сартег НСТ при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек. При тази група пациенти нивата на кръвна урея и серумен креатинин могат да нарастват.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Първичен хипералдостеронизъм
Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва бъдат лекувани със Сартег НСТ, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана.

Аортна и митрална клапна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия
Както при всички останали вазодилататори е необходимо специално внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, които имат креатининов клирънс ≥30 ml/min. (виж т. 4.2). Препоръчва се периодично наблюдение на серумния калий, креатинин и пикочната киселина при пациенти с увредена бъбречна функция, приемащи Сартег НСТ.
Едновременно приложение на ARB, включително валсартан или ACEI с алискирен при пациенти с бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR <60 ml/min/1.73 m^2) (вж. точки 4.3 и 4.5).

Бъбречна трансплантация
До настоящия момент липсва натрупан опит във връзка с безопасното приложение на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти след бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане
Необходимо е повишено внимание при приложение на Сартег НСТ при пациенти със слабо до средно увредена чернодробна функция без холестаза (виж т. 4.2 и 5.2) . Тиазиди трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водния или електролитния баланс могат да индуцират чернодробна кома.

Анамнеза за ангионевротичен оток
Ангионевротичният оток, включително подуването на ларинкса и глотиса, причинявайки обструкция на въздушните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и/или езика е докладвано при пациенти, лекувани с валсартан; някои от тези пациенти са получавали ангионевротичен оток при лечение с други лекарства, включително АСЕ инхибитори. Лечението със Сартег НСТ трябва незабавно преустановено при пациенти, които развият ангионевротичен оток, а Сартег НСТ не трябва да се прилага отново (виж т 4.8).

Интестинален ангиоедем
Съобщава се за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, [включително валсартан] (вж. точка 4.8). Тези пациенти са имали коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след спиране на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.
Системен лупус еритематозус
Има сведения, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или активират системния лупус еритематозус.

Други метаболитни нарушения
Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да променят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или пероралните антидиабетни лекарства.
Тиазидните диуретици могат да намалят калциевата екскреция и да доведат до периодични леки увеличения на серумния калций, без да има нарушение на калциевия метаболизъм. Изразена хиперкалциемия може да бъде доказателство за предшестващ хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди изследване на паратиреоидната функция.

Фоточувствителност
Случаи на реакции на фоточувствителност са били наблюдавани при лечение с тиазидни диуретици (виж т. 4.8). Ако такива се появят по време на лечението, препоръчва се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

преустановяването му. Ако приложеението на диуретик е необходимо обаче, препоръчва се да не се излагат пациентите на слънчеви или изкуствени ултравиолетови лъчи.

Бременност
Не трябва да се прилагат ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с тях не се счита за съществено необходимо, пациентите, които планират забременяване следва да преминат на алтернативни антихипертонични лечения, които са с установен профил на безопасност за приложение при бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти се прекратява незабавно и ако е необходимо се започва алтернативно лечение.(виж т. 4.3 и т. 4.6).

Общи положения
Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни антагонисти. Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид се среща по-често при пациенти с алергии или астма.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома
Сулфонамид или сулфонамид-производни лекарства може да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се проявяват часове до седмици след приложение на лекарството. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до загуба на зрението.
Основното лечение е да се спре хидрохлоротиазид колкото е възможно по-бързо. Може да е необходимо да се разгледа възможността за адекватно консервативно или хирургично лечение. ако вътреочното налягане е неконтролируемо. Рискови фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Двойна блокада на ренин-ангоитензин-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 онкологичен 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 бъдат 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 намали до минимум рискът от рак на кожата.
Суспектните кожни лезии трябва да бъдат незабавно изследвани, по възможност с хистологични изследвания на биопсични материали. Може да се наложи преразглеждане употребата на ХХТЗ и при пациенти, които са имали НМРК в миналото(вж. също точка 4.8).

Сартег НСТ съдържа лактоза
Пациенти с редки наследствени нарушения на галактозната поносимост, абсолютен [illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Сартег НСТ съдържа лецитин (соево масло)
При пациенти със свръхчувствителност към фъстъци или соя това лекарство е противопоказано.

Сартег НСТ съдържа натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

Сартег НСТ 160/12,5 mg съдържа и Сънсет жълто FCF (E110), което може да причини реакции на свръхчувствителност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Едновременната употреба не се препоръчва
Литий
Докладвани са обратими увеличения в концентрациите на серумния литий и токсичността при едновременна употреба на литий с АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или тиазиди, включително хидрохлоротиазид. Тъй като бъбречният клирънс на литий се понижава от тиазидите, се преполага, че рискът за токсичност на литий ще се повиши допълнително при употреба на Сартег НСТ. Ако комбинацията е необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Едновременната употреба изисква повишено внимание
Други антихипертензивни агенти
Сартег НСТ може да увеличи хипотензивния ефект на другите антихипертензивни агенти. (например гванетидин, метилдопа, вазодилататори, АСЕ инхибитори, Ангиотензин-рецепторни антагонисти (АРБ), бета блокери, блокери на калциевите канали и директни ренинови анхибитори (ДРИ)).

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).

Пресорни амини (например норадреналин, адреналин)
Възможен е намален отговор към пресорните амини. Клиничното значение на този ефект е несигурно и недостатъчно за да се изключи тяхната употреба.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина >3 g дневно и неселективни НСПВС
Нестероидните противовъзпалителни средства при едновременно приложение с ангиотензин II антагонисти и хидрохлоротиазид могат да отслабят антихипертензивния им ефект. Освен това едновременната употреба на Сартег НСТ и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до влошаване на бъбречната функция и увеличение на серумните нива на калий. Поради това се препоръчва следене на бъбречната функция, както и достатъчна хидратация на пациента.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Двойна блокада на системата ренин-ангоитензин (RAS) с ARB, ACEI или алискирен
Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на ARB, включително валсартан, с други лекарства, блокиращи RAAS, като ACEI или алискирен (вж. точки 4.4

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Едновременното приложение на ангиотензин рецепторни антагонисти (ARB), включително валсартан или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) с алискирен при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, GFR <60 mL/min/1.73 m^2) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение не се препоръчва
Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които могат да повишат нивата на калия
Ако се налага приложението на лекарство, което повлиява нивата на калий в кръвта в комбинация с валсартан, препоръчва се следене на нивата на калий.

Транспортери
In vitro данните показват, че валсартан е субстрат на чернодробния инфлукс транспортер OATP1B1/OATP1B3 и чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тази неаходка е неизвестно. Едновременното приложение с инхибитори на инфлукс транспортера (напр. рифампицин, циклоспорин) или ефлукс транспортера (напр. ритонавир) може да увеличи системната експозиция на валсартан. Прилага се необходимото внимание когато се започва или спира едновременно лечение с такива лекарства.

Без взаимодействия
При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан не бяха намерени клинично значими взаимодействия с циметидин, варфарин, фуроземид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, и глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидния компонент на Сартег НСТ (виж взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид).

Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Едновременното приложение изисква повишено внимание
Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калий
Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид може да бъде увеличен от едновременното приложение на напр. други калиуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативни средства, АСТН (адренокортикотропен хормон), амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните). Ако тези лекарства трябва да бъдат предписани с комбинацията от хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчва да се наблюдават калиевите плазмени нива. Тези лекарствени продукти могат да усилят действието на хидрохлоротиазид върху серумните нива на калия (виж т. 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да причинят torsades de pointes
Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание при приложение на лекарства, които могат да причинят torsades de pointes, по специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.

Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрий
Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да бъде усилен от едновременното приложение на лекарства като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици и др. Препоръчва се повишено внимание при приложението на тези лекарства.

Дигиталисови гликозиди
Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да възникнат като нежелана реакция и да увеличат риска от дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (виж т. 4.4).

Калциеви соли и витамин D
Приложението на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или калциеви соли могат да причинят увеличението на серумните нива на калций. Едновременното приложение на диуретици от тиазиден тип със калциеви соли може да причини хиперкалциемия при пациенти, предразположени към хиперкалциемия (напр. хиперпаратиреоидизъм).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

злокачествени образувания или състояния, свързани с витамин D), чрез увеличаване на калиевата тубулна реабсорция.

Антидиабетни лекарства (перорални лекарства и инсулин)
Приложението на тиазиден диуретик може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложат корекции на дозите на антидиабетните лекарства.
Прилагането на метформин трябва да става с повишено внимание, поради риска от лактацидоза, причинена от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид
Комбинираната употреба на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с бета-блокери може да увеличи риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да увеличат хипергликемизиращия ефект на диазоксид.

Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)
Корекцията на дозата на урикозуричните лекарства може да бъде необходима с оглед на това, че хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Може да се наложи да се увеличи дозата на пробенецид или сулфинпиразон.
Съобщава се за увеличен риск от свръхчувствителност когато алопуринол се прилага с диуретици, особено тиазидни, главно при пациентите с бъбречно увреждане.

Антихолинергични лекарства (напр. атропин, бипериден) и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет
Бионаличността на диуретиците от тиазиден тип може да се увеличи от антихолинергичните продукти (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаление на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на скоростта на изпразване на стомаха.
Обратно, очаква се, че прокинетичните лекарства, такива като цизаприд могат да намалят бионаличността на диуретиците от тиазиден тип.

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

Йонообменни смоли
Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, е намалена от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до намаляване на терапевтичните ефекти на тиазидните диуретици. Обаче разминаването на дозирането на хидрохлоротиазид и смолата, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на смолата, потенциално ще намали взаимодействието.

Цитотоксични лекарства (напр. циклофосфамид, метотрексат)
Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарства и да увеличи техните миелосупресивни ефекти.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)
Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, увеличават ефекта на миорелаксанти на скелетната мускулатура, такива като производните на кураре.

Циклоспорин
Съпътстващо лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения на подагра.

Алхокол, анестетици и седатива
Едновременното приложение на тиазидни диуретици със субстанции, които имат намаляващо кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната симпатикова нервна система или чрез директен вазодилататоретн ефект) може да потенциира ортостатична

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

хипотония.

Метилдопа
Има изолирани наблюдения за хемолитична анемия при съпътстващото приложение на метилдопа и хидрохлоротиазид.

Карбамазепин
Пациенти, лекувани с хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепин могат да развият хипонатриемия. Следователно те трябва да бъдат уведомени за това и да бъдат внимателно наблюдавани.

Йодни контрастни вещества
В случай на дехидратация, вследствие приложението на диуретици има увеличен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йод. Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди приложение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

Използването на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първите три месеца на бременността (виж т. 4.4). Използването на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказано по време на второто и третото тримесечие на бременността (виж т. 4.3 и т. 4.4)

Епидемиологичните доказателства относно риска от вродени дефекти след излагане на ACE инхибитори по време на първото тримесечие на бременността не са окончателни; въпреки това не може да се изключи известно увеличение на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни за ангиотензин II рецепторни инхибитори (AIIRAs), подобни рискове може да съществуват за този клас лекарства. Освен ако продължаването на терапията с AIIRA не се счита за изключително важно, пациентите, планиращи бременност трябва да бъдат превключени към алтернативни анти-хипертензивни лекарства, които имат установен профил на безопасност при използване по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се прекрати незабавно и, ако е необходимо, да се започне алтернативна терапия.
Известно е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на второто и третото тримесечие на бременността причинява фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на вкостеняването на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж също т. 5.3).
В случай на експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през второто тримесечие на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.
Новородените, чиито майки са вземали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно следени за хипотония (виж също т. 4.3 и т. 4.4).

Хидрохлоротиазид
Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първото тримесечие. Изследванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид неговото използване по време на второто и третото тримесечие може да компрометира перфузията на плацентата и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктерус, нарушения в електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене
Няма данни за приложение на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. Затова приложението на Сартег НСТ не се препоръчва по време на кърмене, предпочита се алтернативно лечение с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • ИЗПИСАНО

особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите на Сартег НСТ 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 замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, отчетени в клинични изпитвания и настъпващи по-често при комбинация от валсартан и хидрохлоротиазид отколкото при плацебо или от отделните съобщения след пускането на пазара, са описани по-долу според класификация по органи и системи. Нежеланите реакции, за които е известно, че настъпват при приложението на всеки от отделните компоненти, но не са наблюдавани при клинични проучвания, може да настъпят при лечение с валсартан хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции са класифицирани по честота в низходящ ред, в следните групи: 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 (честотата не може да бъде определена от наличните данни). Във всяка честотна група те са представени с намаляваща сериозност.

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции с валсартан/хидрохлоротиазид

Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Дехидратация
Нарушения на нервната система	
Много редки	Замаяност
Нечести	Парестезии
С неизвестна честота	Синкоп
Нарушения на окото	
Нечести	Замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Шум в ушите
Съдови нарушенния	
Нечести	Хипотония
Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
С неизвестна честота	Некардиогенен белодробен оток
Гастроинтестинални нарушения	
Много редки	Диария
Мускуло-скелетни, на съединителната тъкан нарушения	
Нечести	Миалгия
Много редки	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Увредена бъбречна функция
Общи нарушения и състояния на мястото на приложението	
Нечести	Уморяемост
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишена пикочна киселина в кръвта, увеличени серумен билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, увеличен уреен азот в кръвта, неутропения

Допълнителна информация за лекарствените вещества

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нежеланите реакции, съобщени преди за някое от отделните лекарствени вещества, могат да бъдат потенциални нежелани реакции и при приложението на Сартег НСТ, дори ако не са наблюдавани в клиничните проучвания или след пускането на пазара.

Таблица 2. Честота на нежеланите лекарствени реакции с валсартан

Нарушения на кръвта и лимфата С неизвестна честота	Намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Увеличение на серумния калий, хипонатриемия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Гастроинтестинални нарушения	
Нечести	Коремна болка
Много редки	Интестинален ангиодем
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Увеличение на стойностите на чернодробните показатели
Нарушения на кожа и подкожна тъкан	
С неизвестна честота	Ангиоедем, булозен дерматит, обрив, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност

Таблица 3. Честота на нежелани лекарствени реакции с хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е широко използван от много години, често в по-високи дози от тези в комбинираното лекарство Сартег НСТ. Следните нежелани реакции са докладвани при пациенти, лекувани с 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)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки С неизвестна честота	Агранулоцитоза, левкопениоя, хемолитична анемия, потискане на костния мозък Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести Чести Редки	Хипокалиемия, повишение на липидите в кръвта (предимно при по-високи дози) Хипонатриемия, хипомагнезиемия хиперурикемия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Много редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия и влошаване на диабетното метаболитно състояние Хипохлоремична алкалоза
Психиатрични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки **Нарушения на окото** Редки С неизвестна честота	Главоболие, замаяност, парестезии Зрителни нарушения Остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечна аритмия
Съдови нарушения	
Чести	Постурална хипотония
Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4); респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток
Гастроинтестинални нарушения	
Чести	Загуба на апетит, леко гадене и повръщане
Редки	Запек, гастроинтестинален дискомфорт, диария
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза, жълтеница
Нарушения на кожа и подкожна тъкан	
Чести	Уртикария и други обриви
Редки	Фоточувствителност
Много редки С неизвестна честота **Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан** С неизвестна честота **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** С неизвестна честота	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожни лупус-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематозус Еритема мултиформе Мускулни спазми Нарушения на бъбречната функция, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Чести **Общи нарушения и състояния на мястото на приложение** С неизвестна честота	Импотентност Пирексия, астения

Описание на избрани нежелани реакции

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 на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка [illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в 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 причини изразена хипотония, която води до потиснато съзнание, циркулаторен колапс и/или шок. Освен това може да се изявят следните симптоми в резултат на предозиране на съставката хидрохлоротиазид: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитни нарушения, нарушения със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Лечение
Лечението зависи от времето, изминало след поглъщане и от вида и тежестта на симптомите, като стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенно значение.
При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и бързо да се осигури заместване с водно-солеви разтвори.
Валсартан не може да бъде отстранен чрез диализа заради стабилното свързване с плазмените протеини, докато очистване от хидрохлоротиазида може да се постигне посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и диуретици, валсартан и диуретици; АТС код: C09D A03.

Валсартан/хидрохлоротиазид
В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлоротиазид 25 mg (6,8/5,7 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (60%) в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (25%) и хидрохлоротиазид 25 mg (27%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 80 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) в сравнение с валсартан 80 mg (3,9/5,1 mmHg) и валсартан 160 mg (6,5/6,2 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (51%) в сравнение с валсартан 80 mg (36%) и валсартан 160 mg (37%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и отделните съставки хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) и валсартан 80 mg (8,8/8,6 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (64%) в сравнение с плацебо (29%) и хидрохлоротиазид (41%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (АН <140/90 mmHg или понижение на САН ≥20 mmHg или понижение на ДАН ≥10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25%).

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

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

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

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

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

160 mg (59%).

Дозозависими намаления в серумния калий са наблюдавани в контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид. Намалението на серумния калий се наблюдава по-често при пациентите, лекувани с 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези с 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид калий намаляващият ефект на хидрохлоротиазид беше редуциран от калий-съхраняващия ефект на валсартан.

Благоприятните ефекти на валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид върху сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост не са известни.
Епидемиологичните проучвания са показали, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова смъртност и болестност.

Валсартан
Валсартан е перорално активен спицифичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той въздейства селективно върху рецепторен подтип AT_1, който отговаря за известните действия на ангиотензин II. Увеличените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT_1 рецепторната блокада с валсартан може да стимулират неблокирания AT_2 рецептор, което противодейства на ефектите на рецептора AT_1. Валсартан не проявява дори частична агонистична активност при рецепторите AT_1 и има много по-голям афинитет (около 20 000 пъти) към рецептора AT_1 отколкото за рецептора AT_2. Не е известно, валсартан да се свързва или блокира други хормонни рецептори или йонни каналчета, които играят роля в сърдечносъдовата регулация.

Валсартан не подтиска ACE (също известна като кининаза II), който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като не упражняват ефект върху ACE и не потенцират брадикинин или субстанция P, ангиотензин II антагонистите не е вероятно да бъдат свързани с кашлица. В клиничните проучвания, в които валсартан е сравняван с ACE-инхибитор, при пациентите, лекувани с валсартан, честотата на случаите със суха кашлица е била значително по-малка ($p<0.05$) в сравнение с пациентите, лекувани с ACE-инхибитор (2.6% срещу 7.9%, съответно). В клинично проучване пациентите, които са били със суха кашлица по време на лечението с валсартан са 19,5%, 19% от тези приемали тиазиден диуретик са имали кашлица, сравнени с тези лекувани с ACE-инхибитор - 68,5% ($p<0.05$).

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до намаляване на артериалното налягане, без ефект върху пулсовата честота.
При повечето пациенти след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, максималното намаляване на артериалното налягане се постига след 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием, максималното понижаване на артериалното налягане след всяка доза обикновено се постига след 2-4 седмици и се поддържа по време на дългосрочно лечение. При комбиниране с хидрохлоротиазид се постига значително допълнително намаление на артериалното налягане.

Рязкото спиране на приема на валсартан не е било свързано с rebound (синдром на отнемане) хипертония или други нежелани реакции.
При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин <120 µmol/l). След 24 седмици, UAE е намалена ($p<0,001$) с 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 до –19,1) с валсартан и приблизително 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи.
Проучването Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на отделяне на албумин в урината (UAE) при 391 пациента с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 µg/min; 20-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 µmol/l). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/od) и са лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е била да се определи оптималната доза валсартан за намаляване на UAE при пациенти с хипертония с диабет тип 2. На 30-та седмица процентната промяна в UAE е значително намалена с 36% от изходното ниво със 160 mg валсартан (95% CI: 22 до 47%) и с 44% с 320 mg валсартан (95% CI: 31 до 54%) , Заключено е, че 160-320 mg валсартан предизвикват клинично значими намаления на UAE при пациенти с хипертония с диабет тип 2.

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и в комбинация с Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (Нефропатия на ветераните при диабет) са изследвали употребата на комбинацията от ACE-инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдови или мозъчно-съдови заболявания или захарен диабет тип 2, придружени от данни за увреждане на крайните органи.
VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значителен благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите резултати и смъртността, докато се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остро бъбречно увреждане и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид техните сходни фармакодинамични свойства, тези резултати са от значение и за други ACE-инхибитори и блокери на рецепторите на ангиотензин II.
Следователно ACE-инхибиторите и блокерите на ангиотензин II не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото на валсартан. Сърдечно-съдовата смъртност и инсултите са значително по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, така и нежеланите събития и сериозните нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са по-често докладвани в групата с алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Хидрохлоротиазид
Основното място на действие на тиазидните диуретици е дисталното извито каналче в бъбреците. Показано е, че в бъбречната кора съществува високо-афинитетен рецептор, който е основно свързващо място за действието на тиазидния диуретик и инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Режимът на действие на тиазидите е чрез инхибиране на Na^+Cl^- симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото на свързване на Cl^-, чрез което се повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: - пряко чрез увеличаване на екскрецията на натрий и хлориди в приблизително равна степен и непряко чрез намаляването на обема на плазмата посредством диуретичното действие, с последващо увеличение на плазмената ренинова дейност, секрецията на алдостерон и загуба на калий в урината, и намаляване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медиира чрез ангиотензин II, така че при едновременното приложение на валсартан намалението на серумния калий е по-слабо изразено, отколкото наблюдаваното при монотерапия с хидрохлоротиазид.

Немеланомен рак на кожата:
Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана дозозависима 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. Употребата на висока доза ХХТЗ (кумулативно ≥50 000 mg) е свързана с коригирани ОР 1,29 (95% ДИ: 1,23–1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68–4,31) за СКК. Друго проучване показва

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

възможна връзка между рак 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 до около 30 % при съвместно приложение с валсартан. Кинетичните свойства на валсартан не се влияят забележимо от съвместното приложение с хидрохлоротиазид. Наблюдаваното взаимодействие не оказва влияние върху комбинираната употреба на валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични проучвания са показали ясен антихипертоничен ефект, по-голям от постигания с който и да е от двата продукта самостоятелно или с плацебо.

Валсартан
Абсорбция
След перорално приложение на валсартан пикова плазмена концентрация се постига за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност за валсартан е 23%. Храната намалява експозицията (измерена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, макар че, след около 8 часа след дозата плазмените концентрации на лекарството са подобни при групата на поели храна и групата на гладно. Това намаление на AUC не е свързано с клинично значимо намаление на терапевтичния ефект, затова валсартан може да бъде приеман с или без храна.

Разпределение
Равновесният обем на разпределение при 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 серумния албумин.

Биотрансформация
Валсартан не се трансформира в голяма степен, тъй като едва около 20% от дозата се намира като метаболити. Един хидрокси метаболит е идентифициран в плазмата в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Той е фармакологично неактивен.

Елиминиране
Валсартан показва мулти-експоненциално кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha}$<1 час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Той се излъчва основно във фецеса (около 83% от дозата) и в урината (около 13% от дозата), главно непроменен. След интравенозно приложение, плазмения клирънс на валсартан е около 2 l/час, а бъбречният му клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид
Абсорбция
Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 часа), като абсорбционните свойства са сходни при суспензията и таблетната форма. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид е 60-80 % след перорален прием. Съвместният прием с храна е демонстрирал едновременно повишаване и понижаване на наличността на хидрохлоротиазид в сравнение с прием на гладно. Този ефект е минимален и не е от съществено клинично значение. Средното покачване на AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Не се наблюдават промени във фармакокинетиката на хидрохлоротиазид след неколкократен прием и кумулирането е минимално, когато дозите се прилагат веднъж дневно.

Разпределение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Кинетичните свойства разпределение и елиминиране са най-общо описани с би-експонентна функция на разпад.
Видимият обем на разпределение е 4-8 l/kg
Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70 %), основно серумния албумин. Хидрохлоротиазид се натрупва също така в еритроцитите при нива около 3 пъти по-високи от плазмените.

Елиминиране
Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено лекарство. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с полуживот средно 6 до 15 часа в крайната елиминационна фаза. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при повтаряши се дози и акумулирането е минимално когато се дозира еднократно дневно. Повече от 95% от абсорбираната доза се екскретират в урината като непроменена съставка. Бъбречният клирънс се осъществява като пасивна филтрация и като активна секреция в бъбречния тубул.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст
По-висока системна експозиция на валсартан е наблюдавана при някои пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади, независимо от това клиничното значение не е било потвърдено. Ограничени данни предполагат, че общия клирънс на хидрохлоротиазид се намалява както при здрави лица в старческа възраст, така и при такива с високо кръвно налягане в сравнение с млади. здрави доброволци.

Бъбречно увреждане
При препоръчаната доза Сартег НСТ не се изисква корекция на дозата при пациенти с гломерулна филтрация (GFR) от 30-70 ml/min.

При пациенти със сериозно бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и пациенти на диализа няма данни за приложението на Сартег НСТ. Валсартан се свързва с плазмените протеини и не може да се отдели при диализата, докато хидрохлоротиазид може да се отстрани чрез диализа.

При бъбречно увреждане средните плазмени нива и стойностите под областта на кривата (AUC) на хидрохлоротиазид са увеличени, а уринарната екскреция е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане е наблюдавано 3-кратно увеличение на AUC стойностите на хидрохлоротиазид. При пациенти с тежко бъбречно увреждане е наблюдавано 8-кратни увеличения на AUC стойностите. Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъречно увреждане (виж т. 4.3).

Чернодробно увреждане
При фармакокинетично изпитване на пациенти с лека (n=6) до умерена (n=5) чернодробна дисфункция, експозицията на валсартан се увеличила почти 2 пъти, в сравнение със здрави доброволци (виж т. 4.2 и 4.4).
Няма информация относно пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж т. 4.3).
Увредената чернодробна функция не се отразява сериозно върху фармакокинетичните свойства на хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан и хидрохлоротиазид след перорално приложение е изследвана при плъхове и мармозетки в проучвания с продължителност до шест месеца. Не са намерени доказателства, които да изключат употребата на терапевтични дози при хората.

Промените, резултат от комбинацията в проучванията за хронична токсичност с най-голяма вероятност се дължат на компонента валсартан.Таргетният орган на токсикологичните [illegible] са бъбреците, като реакцията е била по-забележима при мармозетката, отколкото при плъха.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Комбинацията е довела до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, увеличние на плазмената урея, плазмения креатинин и серумните нива на калий, уринарния обем и уринарните електролити от 30 mg/kg/d валсартан + 9 mg/kg/d хидрохлоротиазид при плъховете и 10 + 3 mg/kg/d при мармозетите), вероятно поради промяна в бъбречната хемодинамика. Тези дози при плъхове, респективно представляват 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана клинична доза на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2. Тези дози при мармозетки, респективно представляват 0,3 и 1,2 пъти максималната препоръчвана клинична доза на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2. (Калкулациите предполагат пеорална доза от 320 mg дневно валсартан в комбинация с 25 mg дневно хидрохлоротиазид при 60 kg пациент.

Високите дози от комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид водят до спад на еритроцитните индекси (брой на червените кръвни телца, хемоглобин, хематокрит, от 100 + 31 mg/kg/d при плъховете и 30 + 9 mg/kg/d при мармозетите). Тези дози при плъхове, респективно представляват 3,0 и 12 пъти максималната препоръчвана клинична доза на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2. Тези дози при мармозетки, респективно представляват 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана клинична доза на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2. (Калкулациите предполагат пеорална доза от 320 mg дневно валсартан в комбинация с 25 mg дневно хидрохлоротиазид при 60 kg пациент).

При мармозетките се наблюдава увреждане на стомашната мукоза (от 30 + 9 mg/kg/d). Комбинацията също така е довела до хиперплазия на аферентните артериоли (при 600 + 188 mg/kg/d при плъховете и от 30 + 9 mg/kg/d при мармозетите). Тези дози при мармозетки, респективно представляват 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана клинична доза на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2. Тези дози при плъхове, респективно представляват 18 и 73 пъти максималната препоръчвана клинична доза на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2. (Калкулациите предполагат пеорална доза от 320 mg дневно валсартан в комбинация с 25 mg дневно хидрохлоротиазид при 60 kg пациент).

Гореспоменатите ефекти изглежда се дължат на фармакологичното действие на високите дози валсартан (блокада на обусловеното от ангиотензин II инхибиране на отделянето на ренин, със стимулиране на произвеждащите ренин клетки) и възникват също така с ACE инхибитори. Тези констатации нямат отношение към употребата на терапевтични дози валсартан при хората.

Комбинираното приложение на валсартан и хидрохлоротиазид не е изследвано за мутагенност, хромозомни аномалии и канцерогенност поради отсъствие на доказателства за взаимодействие между двете вещества. Независимо от това тези изследвания са проведени поотделно с валсартан и хидрохлоротиазид, като не са открити доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или канцерогенност.

При плъхове, токсични за майките дози валсартан (600 mg/kg дневно) по време на последните дни на бременността и кърменето доведоха до по-ниска преживяемост, по-малко наддаване на тегло и забавено развитие (незарастнала ушна мида и отворен слухов канал) в потомството (виж т. 4.6). Такива дози при плъхове (600 mg/kg дневно) са приблизително 18 пъти по-високи от клиничната доза на основа на mg/m^2 (това предполата 320 mg дневно при пациент 60 kg). Подобна находка беше наблюдавана при приложение на валсартан на плъхове и зайци. При проучвания за ембриофеталното развитие (Сегмент II) с третиране с валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци нямаше доказателства за тератогенност, обаче беше наблюдавана фетотоксичност, свързана с токсичност за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Повидон K 29-32
Талк
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие
Сартег HCT 80/12,5 mg:
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)
Железен оксид, червен
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Сартег HCT 160/12,5 mg:
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)
Железен оксид, червен (E172)
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)

Сартег HCT 160/25 mg
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Лецитин (съдържа соево масло) (E322)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер: 30 месеца
Бутилка: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:
Да се съхранява под 30°C.

Бутилка:
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC/Al блистер:
7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 таблетки.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

PE опаковка таблетки:
7, 14, 28, 30, 56, 98 и 280 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки за изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Всеки неизползван лекарствен продукт или отпаден материал трябва да бъде изхвърлен съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сартег HCT 80 mg/12.5 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20090124
Сартег HCT 160 mg/12.5 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20090125
Сартег HCT 160 mg/25 mg филмирани таблетки: Рег.№: 20090126

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

Дата на първо разрешение за употреба: 20.03.2009 г.
Дата на последно подновяване: 31.03.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2025 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ