

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕРТИФИКАТ  
ДАТА: 20.03.09

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Sarteg НСТ 80/12,5 mg film-coated tablets**  
**Sarteg НСТ 160/12,5 mg film-coated tablets**  
**Sarteg НСТ 160/25 mg film-coated tablets**

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Sarteg НСТ 80/12,5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg valsartan и 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Sarteg НСТ 160/12,5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg valsartan и 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Sarteg НСТ 160/25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg valsartan и 25 mg hydrochlorothiazide.

Помощни вещества:

Всяка Sarteg НСТ 80/12,5 mg филмирана таблетка съдържа 29,72 mg лактоза монохидрат и 0,25 mg лецитин (съдържа соево масло).

Всяка Sarteg НСТ 160/12,5 mg филмирана таблетка съдържа 71,94 mg лактоза монохидрат, 0,50 mg лецитин (съдържа соево масло) и 0,56 mg Сънсет жълто FCF (E110).

Всяка Sarteg НСТ 160/25 mg филмирана таблетка съдържа 59,44 mg лактоза монохидрат и 0,50 mg лецитин (съдържа соево масло).

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

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Sarteg НСТ 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.

Sarteg НСТ 160/12,5 mg: Червени, овални, биконвексни филмирани таблетки, 15 x 6 mm, маркирани с "V" от едната страна и с "H" от другата.

Sarteg НСТ 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

#### *Хипертония*

Sarteg НСТ е показан за лечение на есенциална хипертония.

Sarteg НСТ 80/12,5 mg (комбинация от фиксирани дози: 80 mg valsartan/12,5 mg hydrochlorothiazide) е показан за пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с valsartan или hydrochlorothiazide.

Sarteg НСТ 160/12,5 mg (комбинация от фиксирани дози: 160 mg valsartan/12,5 mg hydrochlorothiazide) и / Sarteg НСТ 160/25 mg (комбинация от фиксирани дози: 160 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide) е показан за пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с valsartan.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### **Sarteg НСТ 80/12,5 mg:**

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка на ден (80 mg valsartan/12,5 mg hydrochlorothiazide).

Може да се препоръча индивидуално титруване на дозата по компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към комбинация от фиксирани дози. Sarteg НСТ 80/12,5 mg може да се прилага на пациенти с хипертония, която не се контролира адекватно от монотерапия с valsartan или hydrochlorothiazide.

Максималният антихипертоничен ефект на Sarteg НСТ 80/12,5 mg може да се наблюдава в рамките на 2-4 седмици.

#### **Sarteg НСТ 160/12,5 mg:**

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка на ден (160 mg valsartan/12,5 mg hydrochlorothiazide).

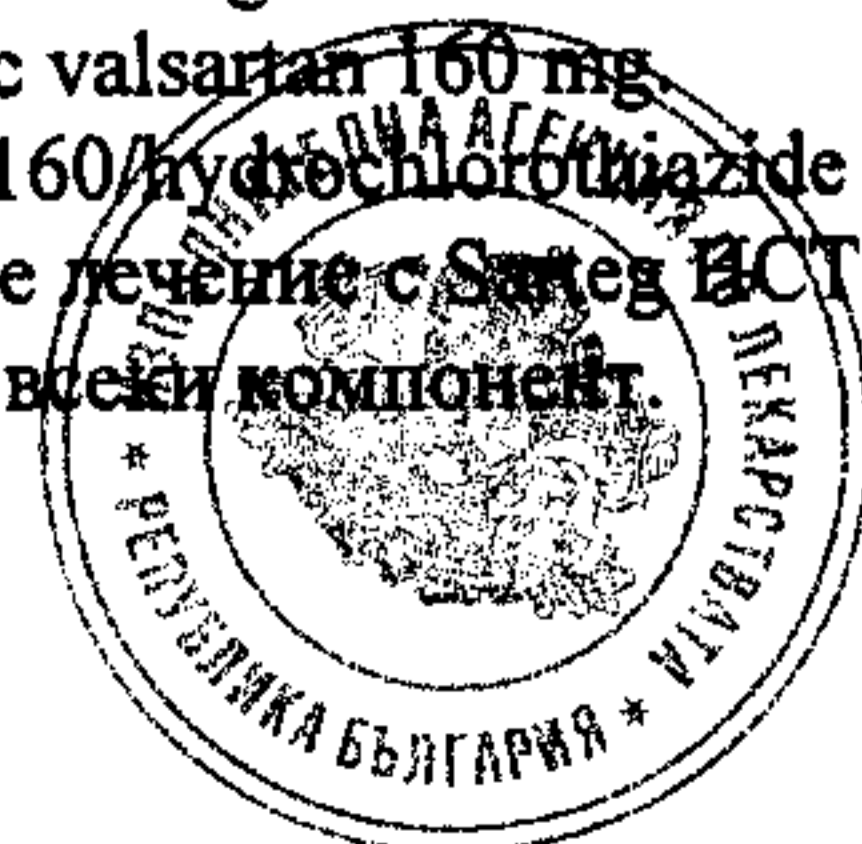
Трябва да се препоръча индивидуално титруване на дозата по компоненти. Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към комбинация от фиксирани дози. Valsartan НСТ може да се прилага на пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с valsartan 160 mg.

Максималният антихипертоничен ефект на Sarteg НСТ 160/12,5 mg може да се наблюдава в рамките на 2-4 седмици.

#### **Sarteg НСТ 160/25 mg:**

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка на ден (160 mg valsartan and 25 mg hydrochlorothiazide). Трябва да се препоръча индивидуално титруване на дозата по компоненти. Sarteg НСТ 160/25 mg може да се прилага на пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно от монотерапия с valsartan 160 mg и чието диастолично кръвно налягане е  $\geq 100$  mm Hg след монотерапия с valsartan 160 mg.

Лечението трябва винаги да започва с по-ниската доза valsartan 160/hydrochlorothiazide 12,5 mg и да продължава минимум 4-8 седмици преди да започне лечение с Sarteg НСТ 160/25 mg. Препоръчва се индивидуално титруване на дозата за всеки компонент.



Максималният антихипертоничен ефект на Sarteg НСТ 160/25 mg може да се наблюдава в рамките на 4-8 седмици. Ако не бъдат наблюдавани значителни допълнителни ефекти, то след този период трябва да се обсъди намаляване на дозата и лечение с допълнителен или алтернативен антихипертоничен лекарствен продукт.

Sarteg НСТ може да се приема независимо от храненето и се приема с течност.

#### *Бъбречни увреждания*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до средно бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min).

#### *Чернодробни увреждания*

При пациенти с леко до средно бъбречно увреждане без холестаза дозата valsartan не трябва да превишава 80 mg. Следователно максималната доза на Sarteg НСТ за тези пациенти е една 80/12,5 mg филмирана таблетка на ден (80 mg valsartan и 12,5 mg hydrochlorothiazide). Sarteg НСТ 160/12,5 mg и следователно Sarteg НСТ 160/25 mg не трябва да се прилагат при тези пациенти.

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### *Деца и юноши под 18 години*

Няма данни за безопасността и ефикасността на valsartan НСТ при деца и юноши под 18 години.

Следователно прилагането на Sarteg НСТ не се препоръчва при деца и юноши под 18 години.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към valsartan, hydrochlorothiazide, други лекарства, производни на сулфонамидите, соево масло, фъстъчено масло или към някое от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min), анурия и пациенти на хемодиализа.
- Второ и трето тримесечие от бременността (виж т. 4.4 и т. 4.6)
- Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

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

#### *Промени в нивата на серумните електролити*

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.) изисква повишена предпазливост. При лечение с тиазидни диуретици се наблюдава хипокалиемия. Честото контролиране на нивата на серумния калий е препоръчително.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с наличието на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидните производни 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.



Определянето на нивото на серумните електролити трябва да се осъществява периодично (през съответни времеви интервали).

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

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици трябва да се наблюдават за проявата на клинични признаци за дисбаланс на електролити или течности. Предупредителните признаци за дисбаланс на течности или електролити са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или схващания, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане.

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 с valsartan НСТ. Електролитният и/или обемен дефицит се коригира преди започването на лечение с valsartan 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. Приложението на valsartan 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 valsartan НСТ може да доведе до влошаване на бъбречната функция. valsartan НСТ не трябва да се прилага при такива пациенти.

#### *Стеноза на бъбречна артерия*

Не е установено безопасно приложение на valsartan 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. Следователно Sarteg НСТ не трябва да се прилага за лечение на есенциална хипертония при тази група пациенти.

#### *Бъбречна трансплантация*

До настоящия момент липсва натрупан опит във връзка с безопасното приложение на valsartan НСТ при пациенти след бъбречна трансплантация. Следователно valsartan НСТ не трябва да се прилага за лечение на есенциална хипертония при тази група пациенти.

#### *Първичен хипералдостеронизъм*

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва бъдат лекувани с valsartan НСТ, понеже заболяването засяга тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система.

#### *Аортна и митрална клапа стеноза, хипертрофична кардиомиопатия*

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

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, които имат креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min. (виж т. 4.3).

Препоръчва се периодично наблюдение на серумния калий, креатининът и диалезната киселина при пациенти с увредена бъбречна функция, ползващи valsartan НСТ.





#### *Чернодробно увреждане*

Необходимо е специално внимание при пациенти със слабо до средно увредена чернодробна функция без холестаза, ползващи valsartan HCT 80 mg/12,5 mg. Дневната доза valsartan не трябва да превишава 80 mg. Максималната доза Sarteg HCT е една Sarteg HCT 80/12,5 mg таблетка на ден (80 mg valsartan и 12.5 mg hydrochlorothiazide).

Sarteg HCT 160/12,5 mg и Sarteg HCT 160/25 mg не трябва да се прилагат при пациенти с чернодробно увреждане (виж т. 4.2).

#### *Системен лупус еритематозус*

Има сведения, че тиазидните диуретици могат да обострят или активират системния лупус еритематозус.

#### *Етнически различия*

Както и при останалите ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, valsartan е по-слабо ефективен в понижаването на кръвното налягане при тъмнокожи пациенти, отколкото при пациенти от други раси, вероятно вследствие на високата честота на нискоренинови състояния в групата на тъмнокожите хипертоници.

#### *Други метаболитни нарушения*

Тиазидните диуретици могат да променят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина.

#### *Бременност*

Не трябва да се започва прилагане на Sarteg HCT по време на бременност. Освен ако продължително лечение със Sarteg HCT 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 със Sarteg HCT се прекратява незабавно и (ако е уместно) се започва алтернативно лечение. (виж т. 4.3 и т. 4.6).

#### *Общи положения*

Необходимо е специално внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни антагонисти.

Свръхчувствителност към hydrochlorothiazide се среща по-често при пациенти с алергии или астма.

Приложението на Sarteg HCT може да доведе до положителна проба при допинг контрол.

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с рядкото наследствено заболяване галактозна непоносимост, Лап-лактазна недостатъчност или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да използват това лекарство.

Лекарственият продукт съдържа лецитин. Пациенти със свръхчувствителност към фъстъци или соя не трябва да използват това лекарство.

Sarteg HCT 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

Други антихипертонични агенти: Valsartan НСТ може да увеличи хипотензивния ефект на другите антихипертонични агенти.

Литий: Докладвани са обратими увеличения в концентрациите на серумния литий и токсичността при съвместна употреба на литий, АСЕ инхибитори и тиазиди. Няма сведения за комбинираната употреба на valsartan и литий. Наблюдението на серумното ниво на литий се препоръчва поради тази причина.

Лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий или да предизвикат хиперкалиемия: Трябва да се действа внимателно при комбинираната употреба на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които могат да повишат нивата на калия (АСЕ инхибитори, хепарин, циклоспорин), като нивата на калия се следят често (виж т. 4.4).

Вследствие на тиазидния компонент на valsartan НСТ може да възникне следното взаимодействие:

Лекарствени продукти, свързани с намалени нива на калий и хипокалиемия (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 hydrochlorothiazide-valsartan, се препоръчва да се наблюдават калиевите плазмени нива. Тези лекарствени продукти могат да усилят действието на hydrochlorothiazide върху серумните нива на калия (виж т. 4.4).

Лекарствени продукти, които се влияят от нарушения в нивата на серумния калий: Периодичното мониториране на нивата на серумния калий и ЕКГ се препоръчва при приложение на valsartan НСТ с лекарства, влияещи се от нарушенията в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици) и следните лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes (които включват някои антиаритмици), хипокалиемията увеличава възможността за възникване на torsades de pointes.

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици : (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други: (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV.)

Дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да възникнат като нежелан ефект и да увеличат риска от дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Калциеви соли и витамин D: Приложението на тиазидните диуретици в комбинация с витамин D или калциеви соли могат да засилят ефекта от увеличението на серумните нива на калций.

Антидиабетни лекарства (перорални агенти и инсулин): Могат да се наложат корекции на дозите на антидиабетните лекарства.



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

Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра(пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол): Корекцията на дозата на урикозуричните лекарствени средства може да бъде необходима с оглед на това, че hydrochlorothiazide може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Може да се наложи да се увеличи дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи случаите на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични агенти (напр. атропин, бипериден): Бионаличността на диуретиците от тиазиден тип може да се увеличи от антихолинергичните продукти, вероятно поради намаление на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на скоростта на изпразване на стомаха.

Пресорни амини (напр. норадреналин и адреналин): Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Амантадин: Тиазидите могат да намалят риска от нежелани ефекти, причинени от амантадин.

Холестирамин и холестиполови смоли: Абсорбцията на тиазидните диуретици се нарушава в присъствието на анион-обменни смоли.

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

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): При едновременно приложение на ангиотензин II антагонисти с нестероидни противовъзпалителни продукти (напр. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина >3 g/ден и неселективни нестероидни противовъзпалителни средства), може да настъпи отслабване на антихипертензивната активност.

Освен това едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и увеличение на серумните нива на калий. Поради тази причина трябва да се препоръча мониториране на бъбречната функция, както и достатъчна хидратация на пациента.

Недеполяриращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин): Тиазидите увеличават ефекта на производните на кураре.

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

Тетрациклин: Съпътстващо приложение на тетрациклини и тиазидни диуретици увеличават риска от увеличаване на уреята, причинено от тетрациклини. Това взаимодействие може би не е приложимо при доксицилин.

Алкохол, наркотици и седативни препарати: Може да увеличи риска от ортостатична хипотония.





**Метилдопа:** Хемолитична анемия е отчетена при съпътстващото приложение на hydrochlorothiazide и метилдопа.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### *Бременност*

Използването на Sarteg НСТ не се препоръчва през първите три месеца на бременността (виж т. 4.4). Използването на Sarteg НСТ 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 категорични; въпреки това не може да се изключи известно увеличение на риска. Макар да няма контролирани епидемиологични данни за Ангиотензин II Рецепторни инхибитори (AIIIRAs), подобни рискове може да съществуват за този клас медикаменти. Освен ако продължаването на терапията с AIIIRA не се счита за изключително важно, пациентите, планиращи бременност могат да бъдат прехвърлени към алтернативни анти-хипертензивни медикаменти, които имат сигурен профил на безопасност при използване по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението със Sarteg НСТ трябва да се прекрати незабавно и, ако е възможно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че излагането на терапия със Sarteg НСТ 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, хиперкалимия). (виж също т. 5.3)

Ако излагането на Sarteg НСТ се случи след второто тримесечие на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са вземали Sarteg НСТ трябва да бъдат внимателно следени за хипотония (виж също т. 4.3 и т. 4.4).

Има ограничен опит с hydrochlorothiazide по време на бременност, особено по време на първото тримесечие. Изследванията със животни са недостатъчни. Hydrochlorothiazide преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на hydrochlorothiazide, неговото използване по време на второто и третото тримесечие може да доведе до перфузия на плацентата и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктерус, нарушения в електролитния баланс и тромбоцитопения.

##### *Кърмене*

Тиазидите преминават в кърмата при хора и може да причини спиране на кърменето. Понеже не е налична информация за употребата на Sarteg НСТ при кърмене, Sarteg НСТ не се препоръчва и се предпочита алтернативно лечение с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене, особено при грижи за новородено или недоносено дете.

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

Не са провеждани проучвания върху ефектите на този медикамент 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

### *Комбинация от фиксирани дози*

Нежеланите реакции, отчетени в клинични изпитвания и настъпващи по-често с комбинация от valsartan и hydrochlorothiazide, отколкото с плацебо, или от отделните съобщения са описани по-долу според класификация по органи и системи. Нежеланите ефекти, 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 valsartan НСТ.

Нежеланите реакции са класифицирани по честота в следните групи:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ); много редки ( $<1/10\ 000$ ).

### **Нарушения на кръвоносната и лимфната система**

Много редки: Тромбоцитопения, анемия.

### **Нарушения на ухото и вътрешното ухо**

Редки: Световъртеж, тинитус.

### **Нарушения при очите**

Не чести: Нарушено зрение.

### **Нарушения на стомашно-чревния тракт**

Чести: Диария.

Нечести: Гадене, диспепсия, коремна болка.

### **Общи нарушения и условия на мястото на приложение**

Чести: Умора.

Редки: Изпотяване.

Много редки: Кървене, отоци, алопеция.

### **Нарушения на имунната система**

Много редки: Свръхчувствителност, алергични реакции, серумна болест.

### **Инфекции и паразитози**

Чести: Назофарингит.

Нечести: Инфекции на горната част на респираторния тракт, инфекции на пикочните пътища, вирусни инфекции, ринит.

### **Изследвания**

Нечести: Повишена серумна пикочна киселина, увеличени нива на креатинин и билирубин, хипокалиемия, хипонатриемия.

### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Нечести: Болки в крайниците, навяхвания и разстягания, артрит.

Редки: Миалгия, мускулна слабост.

### **Нарушения на нервната система**

Нечести: Замаяност.

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

Нечести: Кашлица.



### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Много редки: Ангиоедем, обрив, сърбеж, кожен васкулит.

### **Нарушения на отделителната система**

Нечести: Увеличена честота на уриниране.

### **Сърдечно-съдови нарушения**

Нечести: Болка в гърдите.

Редки: Хипотензия.

Много редки: Аритмия.

### *Допълнителна информация за отделните съставки:*

Нежеланите ефекти, отчетени по-рано за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани ефекти на Sarteg НСТ, дори ако не са наблюдавани при клинични изпитвания с тази фиксирана комбинация.

#### Valsartan:

Нечести: астения, болка в гърба, конюнктивит, депресия, епистаксис, безсъние, крампи на мускулите, синусит и световъртеж.

Редки: невралгия.

Много редки: артралгия, гастроентерит

Пост-маркетинговите данни показват редки случаи на ангиоедем, обрив, сърбеж и други алергични реакции, включително серумна болест и васкулит и много редки случаи на нарушена бъбречна функция, в някои случаи съществуващо от по-рано бъбречно увреждане временно е влошено.

Нечести покачвания на стойностите на чернодробните функции са отчетени при пациенти, лекувани с valsartan.

#### Hydrochlorothiazide:

Следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти по време на лечението само с тиазидни диуретици, включително hydrochlorothiazide, често в по-високи дози, отколкото в valsartan НСТ.

Чести: Уртикария и други форми на обриви, загуба на апетит, леки гадене и повръщане, позиционна хипотензия, импотентност.

Редки: Фоточувствителност, запек, диария, стомашно-чревен дискомфорт, интрахепатална холестаза или жълтеница, сърдечни аритмии, главоболие, замаяност или обърканост, нарушения на съня, депресия, парестезии, нарушения на зрението, тромбоцитопения, понякога с пурпура.

Много редки: Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, подобни на лупус еритематозус кожни реакции, реактивация на кожен лупус еритематозус, панкреатит, треска, левкопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, хемолитична анемия, реакции на свръхчувствителност, респираторни нарушения, включващи пневмонит и белодробен оток.

Нарушения на електролитите и метаболизма (виж т. 4.4).



## 4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране на valsartan НСТ. Основният симптом на предозиране на valsartan може да бъде изразена хипотония със замаяване, намалено ниво на концентрация, нарушения и/или шок на циркулаторния статус. Освен това може да се изявят следните симптоми в резултат на предозиране на съставката hydrochlorothiazide: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитни нарушения, нарушения със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Лечението зависи от времето, изминало след поглъщане и от вида и тежестта на симптомите, като стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенно значение.

Пациентът трябва да получи достатъчно количество активен въглен. При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и бързо да се осигури заместване с разтвори.

Valsartan не може да бъде отстранен чрез диализа заради по-високото свързване с плазмените протеини, но hydrochlorothiazide може да се отстрани посредством диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на ангиотензин II и диуретици (valsartan и hydrochlorothiazide);  
АТС код: C09DA03.

#### *Valsartan*

Valsartan е перорално активен специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той въздейства селективно върху рецепторен подтип AT<sub>1</sub>, който отговаря за известните действия на ангиотензин II. Увеличените плазмени нива на Ang II в резултат на AT<sub>1</sub> рецепторната блокада с valsartan може да стимулират неблогирания AT<sub>2</sub> рецептор, което противодейства на ефектите на рецептора AT<sub>1</sub>. Valsartan не проявява частична агонистична активност в рецепторите AT<sub>1</sub> и има много по-голям афинитет (около 20 000 пъти) за рецептора AT<sub>1</sub> отколкото за рецептора AT<sub>2</sub>.

Valsartan не блокира ACE, известен още като кининаза II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Не се очаква потенциране на свързаните с брадикинина странични ефекти.

При клиничните изпитвания, в които valsartan е сравняван с ACE инхибитор, случаите на суха кашлица са значително ( $P < 0,05$ ) по-малко при пациенти, лекувани с valsartan, отколкото при лекуваните с ACE инхибитор (съответно 2,6 % срещу 7,9 %). При клинично изпитване с пациенти с история на суха кашлица по време на терапия с ACE инхибитор, 19,5 % от изследваните лица, приемащи valsartan и 19,0 % от приемащите тиазиден диуретик имат кашлица в сравнение с 68,5 % от лекуваните с ACE инхибитор ( $P < 0,05$ ). Валсартан не се свързва с и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.





Приложението на valsartan при пациенти с хипертония води до намаляване на артериалното налягане, без ефект върху пулсовата честота.

При по-голямата част от пациентите след еднократно приложение на перорален прием, началото на антихипертензивното действие настъпва след 2 часа, а пикът при намаляването на артериалното налягане се постига след 4-6 часа. Антихипертензивният ефект се запазва в рамките на 24 часа след приема. При многократен прием, максималното намаление на артериалното налягане с всеки прием като цяло се постига след 2-4 седмици и се поддържа по време на дълготрайната терапия. При комбиниране с hydrochlorothiazide се постига значително допълнително намаление на артериалното налягане.

#### *Hydrochlorothiazide*

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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото на свързване на Cl<sup>-</sup>, 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 последстващо увеличение на плазмената ренинова дейност, секрецията на алдостерон и загуба на калий в урината, и намаляване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира чрез ангиотензин II, така че при едновременното приложение на valsartan намалението на серумния калий е по-слабо изразено, отколкото наблюдаваното при монотерапия с hydrochlorothiazide.

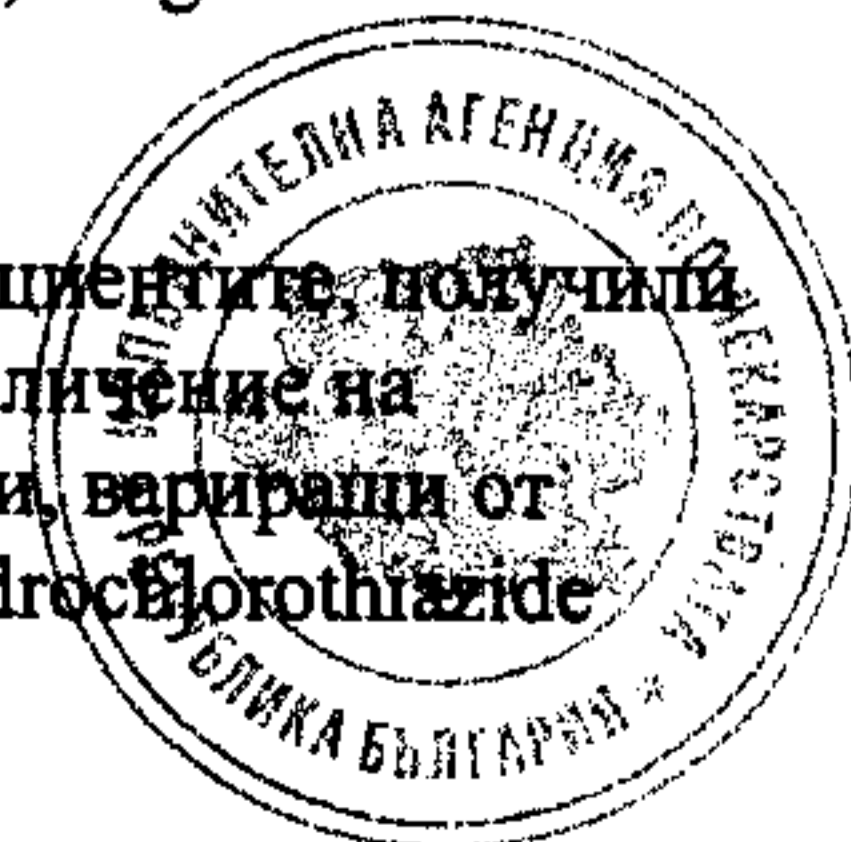
#### *Valsartan/Hydrochlorothiazide*

Мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано изпитване с паралелна група показва нормализация на артериалното налягане (дефинирано като крайно диастолично ВР в седнало положение < 90 mmHg) с Valsartan 80 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg при 42,6 % от пациентите (не отговорили на hydrochlorothiazide) в края на изпитването.

Второ рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано изпитване с паралелна група показва, че фиксираната комбинация от valsartan 160 mg с hydrochlorothiazide 12,5 mg или 25 mg подобрява контрола на артериалното налягане в по-голяма част от пациентите, отколкото при монотерапия с valsartan 160 mg. Освен това, фиксираната комбинация с hydrochlorothiazide 25 mg е значително по-ефективна от фиксираната комбинация с по-ниска доза hydrochlorothiazide. Наблюдават се следните нива на отговор: valsartan 160 mg: 49 %; valsartan 160 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg: 61,7 %; valsartan 160 mg и hydrochlorothiazide 25 mg: 68 %.

Зависеща от дозата хипокалемия се проявява при контролирани клинични проучвания с valsartan и hydrochlorothiazide. Хипокалемия се проявява по-често при пациенти, получили 25 mg hydrochlorothiazide, отколкото при тези, получили 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Зависещи от дозата ортостатични реакции се отчитат при < 1 % от пациентите, получили комбинация от valsartan и hydrochlorothiazide. Зависещо от дозата увеличение на честотата на „замайване“ се наблюдава при пациенти, лекувани с дози, вариращи от valsartan 80 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg до valsartan 160 mg и hydrochlorothiazide



25 mg. При неконтролирано изследване, при който в продължение на 4 седмици се дава valsartan 160 mg и hydrochlorothiazide 25 mg на пациенти, които не са адекватно лекувани с valsartan 160 mg и hydrochlorothiazide 12,5 mg, общия холестерол се е увеличил от 209 до 220 mg/dl.

Благоприятните ефекти от valsartan в комбинация с hydrochlorothiazide върху заболяванията и смъртността от сърдечно-съдови заболявания все още не са известни. Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочната терапия с hydrochlorothiazide намалява риска от заболявания и смъртността от сърдечно-съдови заболявания. В ход са проучвания за изследване на ефектите на valsartan и valsartan в комбинация с hydrochlorothiazide върху заболяванията и смъртността от сърдечно-съдови заболявания.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Valsartan*

Абсорбцията на valsartan след перорален прием е бърза, независимо че абсорбираното количество варира в широки граници. Средната абсолютна бионаличност за valsartan е 23 %. Valsartan показва много експонентна кинетичност на разпада ( $t_{1/2\alpha} < 1$  час и  $t_{1/2\beta}$  около 9 часа).

Фармакокинетичните свойства на valsartan са линейни в тестовия диапазон на дозировката. Няма промяна в кинетиката на valsartan след повторен прием и се забелязва ниско ниво на кумулиране при прием веднъж дневно. Плазмените концентрации са сходни при мъже и жени.

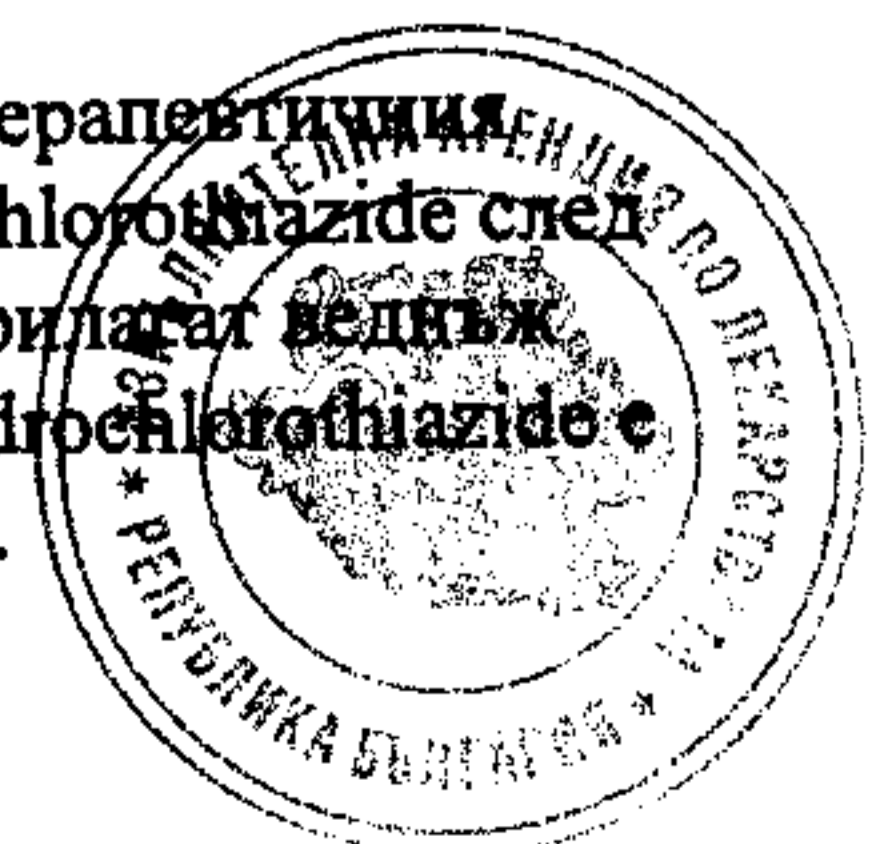
Valsartan е тясно свързан със серумния протеин (94-97 %), основно серумен албумин. Обемът на разпределение в стабилно състояние е около 17 l. Плазменният клирънс е относително бавен (около 2 l/h) в сравнение с чернодробния кръвоток (около 30 l/h). Елиминирането на valsartan е основно в жлъчката и урината, като непроменено вещество. При нормална скорост на гломерулна филтрация (120 ml/min) бъбречният клирънс е около 30 % от общия плазмен клирънс. Хидрокси-метаболитът се идентифицира в плазмата при ниски нива (под 10 % от valsartan AUC). Този метаболит е фармакологично неактивен. След перорален прием на valsartan 83 % се отделя в изпражненията и 13 % в урината, основно като непроменено вещество.

Когато valsartan се приема с храната, AUC на valsartan се намалява с 48 %, въпреки че около 8 часа след приемане на дозата плазменото ниво на valsartan остава същото, независимо от това дали дозата се приема с или без храна. Това понижение на AUC не е свързано със съществено клинично намаляване на терапевтичния ефект.

### *Hydrochlorothiazide*

Абсорбцията на hydrochlorothiazide след перорален прием е бърза ( $t_{max}$  около 2 часа), като абсорбционните свойства са сходни при суспензията и таблетната форма. Кинетичните свойства на разпределение и елиминиране са най-общо описани с би-експонентна функция на разпад с краен период на полуживот от 6-15 часа.

Средното покачване на AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Не се наблюдават промени във фармакокинетиката на hydrochlorothiazide след неколнократен прием и кумулирането е минимално, когато дозите се прилагат веднъж дневно. Видимият обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият hydrochlorothiazide е свързан със серумните протеини (40-70 %), основно серумния албумин.



Hydrochlorothiazide се натрупва също така в еритроцитите при нива около 1,8 пъти по-високи от плазмените.

Абсолютната бионаличност на hydrochlorothiazide е 60-80 % след перорален прием, когато над 95 % от абсорбираната доза се изхвърля непроменена в урината.

Съвместният прием с храна е демонстрирал едновременно повишаване и понижаване на наличността на hydrochlorothiazide в сравнение с прием след въздържане от хранене. Този ефект е минимален и не е от съществено клинично значение.

#### *Valsartan/Hydrochlorothiazide*

Системната наличност на hydrochlorothiazide се намалява с до около 30 % при съвместно приложение с valsartan. Кинетичните свойства не се влияят забележимо от съвместното приложение с hydrochlorothiazide. Наблюдаваното взаимодействие не оказва влияние върху комбинираната употреба на valsartan и hydrochlorothiazide, 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.

#### Специални групи пациенти

##### *Пациенти в старческа възраст*

По-висок системен отговор на valsartan е наблюдаван 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 hydrochlorothiazide се намалява както при здрави лица в старческа възраст, така и при такива с високо кръвно налягане в сравнение с млади, здрави доброволци.

##### *Увредена бъбречна функция*

Не се изисква корекция на препоръчителните дози на Sarteg НСТ при пациенти с креатининов клирънс от 30-70 ml/min.

Няма информация относно употребата на Sarteg НСТ при пациенти със сериозно увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) и пациенти на диализна терапия. Valsartan се свързва с плазмения протеин и не може да се отдели при диализата, докато hydrochlorothiazide може да се отстрани чрез диализа.

Бъбречният клирънс на hydrochlorothiazide се състои от пасивна филтрация и активна ренална тубулна секреция. Фармакокинетичните свойства на hydrochlorothiazide се влияят съществено от бъбречната функция, както може да се очаква в случая на вещество, което се изхвърля основно чрез бъбреците (виж т. 4.3).

##### *Увредена чернодробна функция*

При фармакокинетично изпитване на пациенти с лека (n=6) до умерена (n=5) чернодробна дисфункция, употребата на valsartan е довела до увеличение на AUC и C<sub>max</sub> приблизително двойно в сравнение със здрави доброволци. Поради тази причина valsartan НСТ 160/12,5 mg или 160/25 mg не трябва да се прилага при тези пациенти (виж т. 4.2).  
Няма информация относно пациенти с тежко чернодробно увреждане. Valsartan НСТ не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж т. 4.3).  
Увредената чернодробна функция не се отразява сериозно върху фармакокинетичните свойства на hydrochlorothiazide.





### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията valsartan и hydrochlorothiazide след перорално приложение е изследвано при плъхове и мармозети в проучвания с продължителност до шест месеца. Не са намерени доказателства, които да изключат употребата на терапевтични дози при хората.

Промените, произтичащи от комбинацията в проучванията за хронична токсичност с най-голяма вероятност се дължат на компонента valsartan.

Таргетният орган на токсикологичното проучване са бъбреците, като реакцията е била по-забележима при мармозетката, отколкото при плъха. Комбинацията е довела до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, увеличение на плазмената урея, плазмения креатинин и серумните нива на калий, уринарният обем и уринарните електролити от 30 mg/kg/d valsartan + 9 mg/kg/d hydrochlorothiazide при плъховете и 10 + 3 mg/kg/d при мармозетите), вероятно поради промяна в бъбречната хемодинамика.

Високите дози от комбинацията valsartan + hydrochlorothiazide води до спад на показателите за брой на червените кръвни телца (брой на червените кръвни телца, хемоглобин, хематокрит, от 100 + 31 mg/kg/d при плъховете и 30 + 9 mg/kg/d при мармозетите).

При мармозетите 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).

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

Комбинираната употреба на valsartan и hydrochlorothiazide не е изследвана за мутагенност, хромозомни аномалии и карциногенност поради отсъствие на доказателства за взаимодействие между двете вещества. Независимо от това тези изследвания са проведени поотделно с valsartan и hydrochlorothiazide, като не са открити доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий  
Повидон К 29-32  
Талк  
Магнезиев стеарат  
Силициев диоксид колоиден безводен



*Филмово покритие*

Sarteg НСТ 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)

Sarteg НСТ 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)

Sarteg НСТ 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:

Не се изискват специални условия на съхранение.



## **6.5 Данни за опаковката**

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

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.

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

EGIS Pharmaceuticals PLC  
H-1106, Kereszturi ut 30-38.  
BUDAPEST, УНГАРИЯ

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

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

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

