

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Рък. №	20100453/54
Регистрационен №	B6/MK7MP-58817-5
27-04-2022	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сувартар Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Suvartar H 160 mg/12,5 mg film-coated tablets

Сувартар Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Suvartar H 160 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сувартар Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Сувартар Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сувартар Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Тъмночервени, продълговати, леко изпъкнали филмирани таблетки, шамповани от едната страна с "ННН" и "CG" от обратната страна на таблетката.

Сувартар Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки

Оранжевокафяви, продълговати, леко изпъкнали филмирани таблетки, шамповани от едната страна с "НХН" и "NVR" от обратната страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

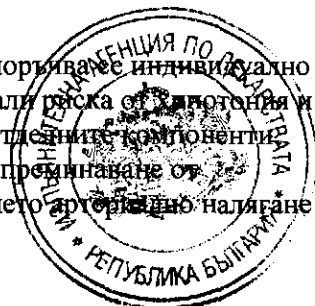
Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Сувартар Н фиксирана дозова комбинация е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Сувартар Н е една филмирана таблетка дневно. Препоръчва се индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. За всеки случай, за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции е добре последователно възходящо да се титрират отделните компоненти. Когато е уместно от клинична гледна точка, би могло да се обсъди директно преминаване от монотерапия към лечение с комбинация от фиксирани дози при пациенти, чието артериално налягане



не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид, като се осигури спазване на препоръчителната последователност за титриране на отделните компоненти.

След започване на терапията трябва да се направи оценка на клиничния отговор спрямо Сувартар Н и ако не може да се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максимална доза 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици.

При повечето пациенти максималните ефекти се постигат в рамките на 4 седмици. При някои пациенти, обаче, може да е необходимо лечение в продължение на 4-8 седмици. Това трябва да се има предвид по време на титрирането на дозата.

Ако след 8 седмици не настъпи очаквания ефект от Сувартар Н 320 mg/25 mg, трябва да се обсъди лечение с допълнителен или алтернативен антихипертензивен лекарствен продукт (виж точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна в дозировката при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (Скорост на гломерулна филтрация (GFR) ≥ 30 ml/min). Поради хидрохлоротиазидната компонента Сувартар Н е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) и анурия (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (вж. точка 4.4). Не е необходимо коригиране на дозата на хидрохлоротиазид за пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Поради наличието на валсартан, комбинираният лекарствен продукт Сувартар Н е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или билиарна цироза и холестаза. (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се налага промяна в дозировката при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Валсартан /хидрохлоротиазид не се препоръчва за употреба при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Сувартар Н може да се приема с или без храна и трябва да се приема с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.
- Едновременната употреба на Сувартар Н с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Промени в нивата на серумните електролити

Валсартан

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

Хидрохлоротиазид

При лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за случаи на хипокалиемия. Препоръчва се често мониториране на нивата на серумния калий.

Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Екскрецията на калций намалява под влиянието на тиазидните диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия.

Както при всички пациенти, получаващи диуретично лечение, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за поява на клинични признаци на воден или електролитен дисбаланс.

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, като тези, които получават диуретици, в редки случаи след започване на терапия със Сувартар Н може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението със Сувартар Н.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, при които е налице стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Оценка на пациентите със сърдечна недостатъчност или след прекаран инфаркт на миокарда трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция. Приложението на Сувартар Н при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е проучвано.

Следователно не може да се изключи, че поради инхибиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон прилагането на Сувартар Н може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция. Сувартар Н не трябва да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречната артерия

Сувартар Н не трябва да се прилага за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти е възможно повишаване на стойностите на серумните нива на урея и креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Аортна и митрална клапна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия

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

Нарушение на бъбречната функция



Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 30 mL/min (вж. точка 4.2). При пациенти с бъбречна недостатъчност се препоръчва периодично мониториране на серумните калиеви нива, както и нивата на серумните креатинин и урея.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Сувартар Н при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Сувартар Н трябва да се употребява с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени във водно-електролитния баланс могат да отключат чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем

Ангиоедем, включително и подуване на ларинкса и глотиса, които причинява обструкция на въздушния път и/или подуване на лицето, устните, фаринкса, и/или езика е бил докладван при пациенти, приемащи валсартан; някои от тези пациенти са получавали ангиоедем при употреба на други лекарства, включително АСЕ-инхибитори. Приема на Сувартар Н трябва да бъде незабавно прекратен при пациенти, които развият ангиоедем, и комбинацията валсартан/хидрохлортиазид не трябва да бъде назначавана отново.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлортиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлортиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно леко повишаване на нивата на серумния калций при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждането на изследвания на паратиреоидните функции.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако реакцията на фоточувствителност възникне в хода на лечението, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Бременност

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

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни антагонисти. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлортиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.



Хороидален излив, остра миопия и остра закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро настъпващо намаление на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици от започване на лечението с лекарствения продукт. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.

Първоначално лечението е спиране на хидрохлоротиазида по възможно най-бързия начин. Ако вътреочното налягане остава без контрол може да се има предвид и своевременно клинично или хирургично лечение. Към рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да се включи и минала анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)

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 АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид



Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба с АСЕ-инхибитори и тиазиди, включително и хидрохлоротиазид. Поради липсата на опит от едновременна употреба на валсартан и литий тази комбинация не се препоръчва. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

Изисква се повишено внимание при едновременна употреба с:

Други антихипертензивни агенти

Валсартан/хидрохлоротиазид може да усилва действието на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. гванитидин, метилдопа, вазодилатори, АСЕ инхибитори, Ангиотензин II-рецепторни антагонисти, бета-блокери, калциеви антагонисти и DRIs).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини. Клиничната значимост на този ефект не е сигурна и не е достатъчна, за да бъдат спрени.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3g/ден) и неселективни НСПВС

Когато ангиотензин II рецепторните блокери и хидрохлоротиазид се прилагат едновременно с НСПВС, може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния им ефект. Освен това едновременната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) с АСЕ инхибитори (ACEIs), Ангиотензин II-рецепторни антагонисти (ARBs) или алискирен

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

Не се препоръчва едновременна употреба

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, или други субстанции, които биха могли да повишат нивата на калий.

При необходимост от приложение на лекарствен продукт, който засяга калиевите нива, в комбинация с валсартан, се препоръчва следене на плазмените нива на калий.

Транспортери

In vitro данни показват, че валсартан е субстрат на транспортера на чернодробното захващане OATP1B1/OATP1B3 и чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничната значимост на тази находка не е известна. Едновременното приложение на инхибитори на входящите транспортери (т.е. рифампин, циклоспорин) или ефлукс транспортерите (ритонавир) могат да увеличат системната експозиция спрямо валсартан. Обърнете нужното внимание, когато започвате или спирате съпътстващо лечение с такива лекарства

Липса на взаимодействия

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия между валсартан и някои от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид,



дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Сувартар Н (виж взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид).

Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий в серума

Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид може да бъде повишен от едновременното прилагане на калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производни.

Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия. (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, които могат да индуцират *torsades de pointes*, особено Клас I и Клас III антиаритмици и някои антипсихотици.

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на натрий в серума

Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да бъде усилен от едновременното приложение на лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици и т.н. Препоръчва се повишено внимание при продължителната употреба на тези лекарства

Дигиталисови гликозиди

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

Калциеви соли и витамин D

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременната употреба на тиазидни диуретици с калциеви соли може да доведе до хиперкалциемия при пациенти, предразположени към повишени нива на калций в кръвта (т.е хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D – свързани състояния) като повишават обратната резорбция на калций в тубулите.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Тиазидите могат да променят глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите на лекарствения продукт.

Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните средства, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.



Антихолинергични лекарствени продукти и други лекарства засягащи мотилитета на стомашно-чревния тракт

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден), очевидно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се че прокинетиците, като цизаприд, могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

Амантадин

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Йонообменни смоли

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се понижава от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до понижен терапевтичен ефект на тиазидния диуретик. Все пак, напасването на дозировката на хидрохлоротиазида и йонообменната смола, като например прием на хидрохлоротиазида поне 4 часа преди или 4-6 часа след смолата, потенциално би намалило ефекта на взаимодействието им.

Цитотоксични лекарствени продукти

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Недеполяризиращи скелетномускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетните миорелаксанти, като производните на кураре.

Циклоспорин

Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подагратата.

Алкохол, барбитурати и наркотични лекарствени продукти

Едновременното приложение на тиазидни диуретици със субстанции, които понижават кръвното налягане (напр. като редуцират активността на симпатиковата ЦНС или са директни вазодилататори), може да потенцира ортостатична хипотония.

Метилдопа

Има изолирани съобщения за случаи на хемолитична анемия при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

Йодни контрастни средства

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодния продукт. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

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



Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишаване на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от АТПРА, подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с АТПРА се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АТПРА трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АТПРА по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия); вижте също точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност".

В случай на експозиция на АТПРА след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АТПРА, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в човешкото мляко. Поради тази причина не се препоръчва прием на Сувартар Н по време на кърмене. Предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Фертилитет

Няма данни относно ефекта на валсартан или хидрохлоротиазид върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на валсартан/хидрохлоротиазид върху способността за шофиране. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и лабораторни находки, настъпващи по-често при валсартан плюс хидрохлоротиазид спрямо плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период, са представени по-долу по системо-органични класове. Нежеланите реакции, за които се знае, че настъпват при прилагане на отделните съставки самостоятелно, но които не са наблюдавани при клиничните проучвания, могат да възникнат в хода на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции са подредени по честота, най-честите са първи, съгласно следната конвенция: много чести ($> 1/10$); чести ($> 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($> 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Честота на нежеланите реакции при валсартан/хидрохлоротиазид



Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	дехидратация
Нарушения на нервната система	
Много редки	замаяност
Нечести	парестезия
С неизвестна честота	синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	тинитус
Съдови нарушения	
Нечести	хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	кашлица
С неизвестна честота	некардиогенен белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения	
Много редки	диария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	миалгия
Много редки	артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	нарушена бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Умора
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишени нива на пикочна киселина в серума, повишени серумен билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, повишени нива на урея в кръвта, неутропения

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на Сувартар Н, дори да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания или по време на постмаркетинговия период.

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции при валсартан

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Повишен серумен калий, хипонатриемия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Коремна болка



Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишаване на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиоедем, обрив, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	нарушена бъбречна функция

Таблица 3: Честота на нежеланите реакции при хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се предписва широко от много години, често в дози, по-високи от дозата, прилагана при Сувартар Н. Следните нежелани реакции са били съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, като монотерапия:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, нарушение на костно-мозъчната функция
С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения в метаболизма и храненето	
Много често	Хипокалиемия, повишени липиди в кръвта (главно при високи дози)
Често	Хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия
Редки	Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия, влошаване на метаболитния статус при диабет
Много редки	Хипохлоремична алкалоза
Психични реакции	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Главоболие, замаяност, парестезия
Нарушения на очите	
Редки	Нарушение на зрителната острота
С неизвестна честота	Остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечна аритмия
Съдови нарушения	
Често	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток
	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	
Често	Липса на апетит, гадене и повръщане
Редки	Запек, стомашно-чревен дискомфорт
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза или жълтеница
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	



С неизвестна честота	Нарушена функция на бъбреците, остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други форми на обрив
Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожни реакции, наподобяващи лупус еритематозус, реактивиране на кожен лупус еритематозус
С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
С неизвестна честота	Пирексия, астения
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Чести	Импотентност
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)*

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. В допълнение, при предозиране с хидрохлоротиазидната съставка могат да възникнат следните признаци и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитен дисбаланс, свързан със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите. От първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус. В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се предприеме заместване с обемозаместващи и солеви разтвори. Малко вероятно е валсартан да бъде отстранен чрез хемодиализа поради стабилното му свързване с плазмените протеини, от друга страна с диализа може да се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, валсартан и диуретици,



АТС код: C09DA03

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%).

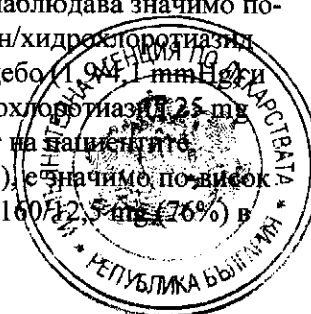
В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 80 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) в сравнение 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 BP <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 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 СААН ≥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 едно двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано проучване при пациенти, които не са адекватно контролирани с валсартан 320 mg, е било установено значително по-голямо понижение на стойностите на средното систолно/диастолно КН и с двете комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) спрямо валсартан 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Разликата в понижението на систолното КН между дози 320/25 mg and 320/12,5 mg също е достигнала статистическа значимост. Освен това, статистически по-голям процент от пациентите са дали отговор спрямо (диастолно КН <90 mmHg или редукция ≥ 10 mmHg) валсартан/ хидрохлоротиазид 320/25 mg (75%) и 320/12,5 mg (69%) в сравнение с валсартан 320 mg (53%).

В едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с факторен дизайн, което е сравнявало различни дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид спрямо компоненти му по отделно, е било наблюдавано значително по-голямо намаление на средното систолно/диастолно КН при комбинациите валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) в сравнение с плацебо (7,0/5,9 mmHg) и съответстващите им монотерапии, т.е., хидрохлоротиазид 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Освен това, значително по-голям брой пациенти са отговорили (диастолно КН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) на валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (85%) и 320/12,5 mg (83%) в сравнение с плацебо (45%) и съответстващите им монотерапии, т.е., хидрохлоротиазид 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид 25 mg (66%), и валсартан 320 mg (69%).

В контролирани клинични проучвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава дозозависимо понижение на нивата на серумния калий. Понижението в нивата на серумния калий е по-често при пациентите, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези, приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващият ефект на валсартан.

На този етап не са известни ползите от комбинацията на валсартан с хидрохлоротиазид по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и болестност.

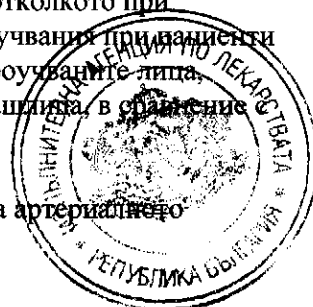
Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и болестност.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (AT II) рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT₁ рецепторната блокада с валсартан може да стимулират неблокираните AT₂ рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на AT₁ рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT₁ рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT₁ рецептора, отколкото към AT₂ рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

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

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното



налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием реален антихипертензивен ефект най-общо се постига в рамките на 2-4 седмици, и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

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

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 UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 µg/min; 20-700 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/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да установи оптималната доза валсартан за редуциране на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентната промяна в UAE е значително намалена с 36% от изходната стойност с валсартан 160 mg (95% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значима редукция на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

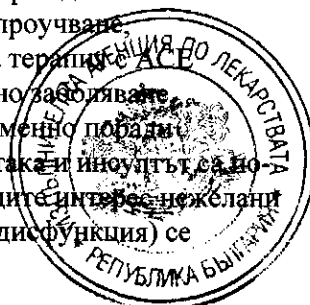
Други: двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и АРБ.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и АРБ.

ACE инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на 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 АРБ 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 в групата на плацебо, а представяващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета на бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на натриев хлорид в дисталното извито каналче. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na^+Cl^- симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl^- , и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременно прилагане с валсартан редуцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000\text{ mg}$) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68- 4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая 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 ($\sim 25\,000\text{ mg}$) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000\text{ mg}$) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид е намалена с около 30% при едновременно прилагане с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително при едновременно прилагане с хидрохлоротиазид. Наблюдаваното взаимодействие не оказва влияние при употреба на комбинацията валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични проучвания са показали явен антихипертензивен ефект, по-голям от постигнатия при активните вещества, приложени поотделно или при плацебо.

Валсартан

Абсорбция:

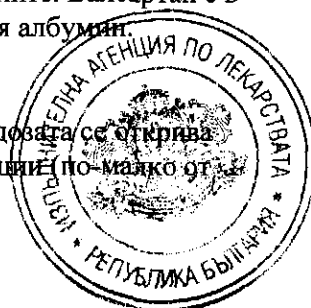
След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава с или без храна.

Разпределение:

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

Биотрансформация:

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



Елиминация

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($t_{\max}$ около 2 ч). Увеличението на средната AUC е линейно и дозово пропорционално в терапевтичните граници. Въздействието на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако изобщо го има, е с малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорален прием е 70% след перорално приложение.

Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg.

Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

Елиминация

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено лекарство. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с полуживот вариращ между 6 и 15 часа за терминалната елиминационна фаза. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при повтарящи се дози и акумулирането е минимално при еднократно дневно дозиране.

Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални групи пациенти

Хора в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, както при здрави, така и с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Нарушена бъбречна функция

При прилагане на препоръчаната доза на Сувартар Н не се изисква коригиране на дозата при пациенти с Скорост на гломерулна филтрация (GFR) 30-70 ml/min.

Няма данни за прилагането на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min) и при пациенти на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен чрез диализа.

При наличието на бъбречно увреждане, средните пикови плазмени нива и стойностите на AUC (площта под кривата) за хидрохлоротиазид са увеличени и екскрецията с урината е намалена. При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане е наблюдавано 3-кратно увеличение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациенти с тежко бъбречно увреждане е наблюдавано 8-кратно увеличение на AUC. Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. 4.3).

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично изпитване при пациенти с лека (n=6) до умерена (n=5) чернодробна дисфункция експозицията на валсартан се повишава приблизително 2 пъти спрямо здрави



доброволци (вж.точка 4.2 и 4.4).

Липсват данни за употребата на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3). Чернодробните заболявания не повлияват значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид след перорално приложение е изследвана при плъхове и мармозетки в проучвания, продължаващи до шест месеца. Не са установени данни, които биха могли да изключат приложението на терапевтични дози при хора.

Измененията, причинени от комбинацията в проучванията за хронична токсичност е вероятно да са предизвикани от валсартан. Токсикологичният прицелен орган са бъбреците, реакцията е по-изразена при мармозетки, отколкото при плъхове. Комбинацията е довела до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, покачване на плазмената урея, плазмения креатинин и серумния калий, увеличаване на обема на урината и електролитите в урината от 30 mg/kg/ден валсартан + 9 mg/kg/ден хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден при мармозетки), вероятно по механизма на нарушена бъбречна хемодинамика. При плъхове тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозетки тези дози съответстват на 0,3 и 1,2 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg.)

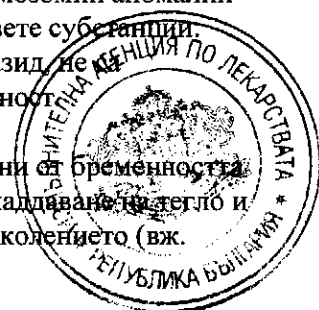
Високи дози на комбинацията валсартан - хидрохлоротиазид предизвикват намаляване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит от 100 + 31 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). При плъхове тези дози съответстват на 3,0 и 12 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозетки тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки се наблюдава увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 mg/kg/ден). Комбинацията също така води до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (при 600 + 188 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). При мармозетки дозите съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При плъхове тези дози съответстват на 18 и 73 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).

Споменатите по-горе ефекти вероятно се дължат на фармакологичния ефект на високите дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираната инхибция на отделянето на ренин и стимулация на ренин-продуциращи клетки) и се срещат и при АСЕ-инхибиторите. Тези данни вероятно нямат практическо значение по отношение на терапевтичното приложение на валсартан при хора.

Комбинацията валсартан - хидрохлоротиазид не е проучвана за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност, тъй като липсват доказателства за взаимодействие между двете субстанции. Независимо че тестовите са провеждани поотделно за валсартан и хидрохлоротиазид, не са установени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколенията (вж.



точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и и пациент с тегло 60 kg). При прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци се наблюдават сходни находки. В проучванията за ембриофетално развитие (Фаза II) липсват доказателства за тератогенност при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци, въпреки това наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Колоиден безводен силиций

Покритие:

Сувартар Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Хипромелоза

Макрогол 8000

Талк

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Сувартар Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки

Хипромелоза

Макрогол 8000

Талк

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Сувартар Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

3 години

Сувартар Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

6.5 Данни за опаковката

Опаковки с PVC/PVDC/AL блистер

Опаковки с PVC/PE/PVDC/AL блистер

Опаковки с PA/AL/PVC/AL блистер



Опаковки съдържащи 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 280 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сувартар Н 160 mg/12,5 mg, Рег.№: 20100453

Сувартар Н 160 mg/25 mg, Рег.№: 20100454

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

Първо РУ: 12.07.2010

Подновяване на РУ: 18.01.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2021

