

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ванатекс НСТ 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Vanatex НСТ 80 mg/12.5 mg film-coated tablets

Ванатекс НСТ 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Vanatex НСТ 160 mg/12.5 mg film-coated tablets

Ванатекс НСТ 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Vanatex НСТ 160 mg/25 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20110267/68/69</u>
Разрешение № <u>11-33678-10</u> 08-06-2015
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg валсартан (80 mg valsartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (12.5 mg hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 44 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

Всяка таблетка съдържа 160 mg валсартан (160 mg valsartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (12.5 mg hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 100,5 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

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

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 88 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розови, овални, двойноизпъкнали таблетки.

Ръждивокафяви, овални, двойноизпъкнали таблетки.

Светлокафяви, овални, двойноизпъкнали таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Ванатекс НСТ фиксирана дозова комбинация е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение

Препоръчителната доза на Ванатекс НСТ 80 mg/12,5 mg (160 mg/12,5 mg 160 mg/25 mg) е една филмирана таблетка дневно. Препоръчва се индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. При всеки случай е необходимо да се прави покачващо титриране на дозата на отделните компоненти, за да се намали рискът от хипотония и други нежелани лекарствени реакции.

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, при условие, че се следва препоръчаното титриране на дозите на отделните компоненти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

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

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици.

При повечето пациенти максимален ефект се наблюдава в рамките на 4 седмици. Независимо от това, при някои пациенти може да е необходимо лечение 4-8 седмици. Това трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

Начин на приложение

Ванатекс НСТ може да се приема със или без храна и трябва да се приема с вода.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) ≥ 30 ml/min). Поради хидрохлоротиазидната компонента, Ванатекс НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR) < 30 ml/min (виж точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (виж точка 4.4). Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Поради компонентата валсартан, Ванатекс НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с билиарна цироза и холестаза (виж точки 4.3, 4.4 и 5.2)

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Ванатекс НСТ при деца под 18-годишна възраст, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

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 бременността (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 Ванатекс НСТ с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (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 на 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 мониторират 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 въздействието 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 осъществи 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 високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапия с Ванатекс НСТ може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригират преди започването на лечение с Ванатекс НСТ.

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. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност или пост-миокарден инфаркт трябва винаги да включва изследване на бъбречната функция. Приложението на Ванатекс НСТ 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 Ванатекс НСТ може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция. Ванатекс НСТ не трябва да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречната артерия

Ванатекс НСТ 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 алдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с Ванатекс НСТ, 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 (ОХКМ).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс ≥ 30 ml/min (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калий, креатинин и пикочна киселина при прилагане на Ванатекс НСТ при пациенти с бъбречно увреждане.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Ванатекс НСТ при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Ванатекс НСТ трябва да се употребява с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2). Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да предизвикат чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са докладвани случаи на ангиоедем, включително подуване на ларинкса и глотиса, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или езика. Някои от тези пациенти са проявявали преди това ангиоедем от други лекарства, включително ACE инхибитори. При възникване на ангиоедем приемът на Ванатекс НСТ трябва да бъде преустановен незабавно и да не се прилага повторно (вж. точка 4.8)

Системен лупус еритематодес

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

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, 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 преустановен 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 блокери (АРБ) по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АРБ се прецени като съществено лечение на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.2 и 4.6).



Общи

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

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, се свързва с идиосинкратични реакции, проявени в резултат на остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно силно намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмица от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението.

Терапията с хидрохлоротиазид трябва да се прекрати възможно най-бързо. Може да се наложи внезапно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане не може да се контролира. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват предишно лечение със сулфонамиди или алергия към пеницилин.

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

Има данни, че едновременната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (вкл. остра бъбречна недостатъчност). Поради това, двойната блокада на RAAS чрез комбинирана употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако лечение с двойна блокада е абсолютно необходимо, то трябва да бъде провеждано под наблюдение на специалист и често стриктно да се мониторира бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени заболявания на непоносимост към галактозата, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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 на литий с ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Тъй като тиазидните диуретици намаляват бъбречния клирънс на литий се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен допълнително с Ванатекс НСТ. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

Други антихипертензивни средства

Ванатекс НСТ може да повиши ефикасността на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. гванетидин, метилдопа, вазодилататори, ACE инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) бета-блокери, калциеви антагонисти и директни ренинови инхибитори (ДРИ).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин))

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини, но не до такава степен, че да бъдат спрени. Клиничното значение на този ефект не е установено и това не е достатъчно за да бъдат спрени.

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



НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните антагонисти, така и на хидрохлоротиазида при едновременно приложение. Освен това, едновременното прилагане на Ванатекс НСТ и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на нивата 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 АРБ, АСЕ инхибитори или алискирен.

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) чрез едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен е свързана с повишена честота на нежелани реакции, като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (вкл. остра бъбречна недостатъчност) сравнено с използването на само едно средство, повлияващо RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Не се препоръчва едновременна употреба

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

Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, който засяга калиевите нива в комбинация с валсартан, препоръчва се следене на плазмените нива на калий.

Транспортери

Ин витро данни показват, че валсартан е субстрат на транспортерите за чернодробно захващане OATP1B1/OAT31B3 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тази находка не е известно. Едновременното приложение на инхибиторите на транспортерите за захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. Предприемете подходящи мерки при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства.

Липса на взаимодействия

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия между валсартан и някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Ванатекс НСТ (вж. „Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид“).

Взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

Лекарствени продукти, повлияващи нивото на калий

Хипокалиемичният ефект на хидрохлоротиазид може да се повиши при едновременното приложение на калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ.

Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията валсартан-хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия. Тези лекарствени продукти могат да потенцират ефекта на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes

- Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes, в частност клас Ia и клас III антиаритмици и някои антипсихотици.



Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрий

Ефектът на хипонатриемия на диуретиците може да се засили при едновременното приложение с лекарства като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептици и т.н. Необходимо е внимание при едновременно приложение с тези лекарства.

Дигиталисови гликозиди

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии (вж. точка 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. Едновременното приложение на тиазидни диуретици с калциеви соли може да доведе до хиперкалциемия при пациенти, предразположени към такава (напр. с хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или състояния, опосредствени от витамин D), чрез повишаване на тубулната реабсорбция на калция.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Тиазидните диуретици може да оказат влияние върху глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите.

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 средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет)

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне времето за изпразване на стомаха.

Обратно, очаква се прокинетиците лекарства, като цизаприд, да понижат бионаличността на тиазидните диуретици.

Амантадин

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

Йонообменни смоли

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин и холестипол. Това може да доведе до субтерапевтичен ефект на тиазидните диуретици. Все пак, разпределението на дозата хидрохлоротиазид и смола така че хидрохлоротиазид да се прилага най-малко 4 часа преди или 4-6 часа след прилагането на смоли, може да сведе до минимум взаимодействието им.



Цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат)

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

Недеполяризиращи скелетномускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на скелетномускулните релаксанти у като производните на кураре.

Циклоспорин

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

Алкохол, барбитурати или наркотични вещества

Едновременното приложение на тиазидни диуретици със субстанции, имащи понижаваш кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване активността на симпатиковата нервна система или директната вазодилататорна активност) може да потенцира на ортостатичната хипотония.

Метилдопа

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

Йодни контрастни вещества

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 блокери (АРБ) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АРБ 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 ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риск от ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ), подобен риск може да съществува при подобен клас лекарства. Освен в случай, че терапията с АРБ се прецени като много важна, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва незабавно да се преустанови и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АРБ 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) (вж. също точка 5.3).

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

Новородени, чиито майки са приемали АРБ, 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 в електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите на Ванатекс НСТ върху способността за шофиране и работа с машини. 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 системно-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 ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$), 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.

Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

Таблица 1.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: дехидратация

Нарушения на нервната система

Много редки: замаяност
Нечести: парестезии
С неизвестна честота: синкоп

Нарушения на очите

Нечести: замъгляване на зрението

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус

Съдови нарушения

Нечести: хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица
С неизвестна честота: некардиогенен белодробен оток



прилагана при Ванатекс НСТ. 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, костномозъчна недостатъчност

С неизвестна честота: апластична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки: реакции на свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Много често: хипокалиемия, повишено ниво на липиди в кръвта (главно при високи дози)

Често: хипонатриемия, хипомагниемия, хиперурикемия

Редки: хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия и влошаване на метаболитното състояние при диабет.

Много редки: хипохлоремична алкалоза

Психични нарушения

Редки: депресия, нарушения на съня

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие, световъртеж, парестезия

Нарушения на очите

Редки: зрителни увреждания

С неизвестна честота: остра закритоъгълна глаукома

Сърдечни нарушения

Редки: сърдечни аритмии

Съдови нарушения

Често: постурална хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток

Стомашно-чревни нарушения

Често: загуба на апетит, умерено гадене и повръщане

Редки: запек, стомашно-чревен дискомфорт, диария

Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: интрахепатална холестаза или жълтеница

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: бъбречна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Често: уртикария и други видове обрив

Редки: фоточувствителност

Много редки: некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожен лупус, подобни на лупус еритематодес кожни реакции, реактивация на кожен лупус еритематозус

С неизвестна честота: еритема мултиформе



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: пирексия, астения

Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: мускулни спазми

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: импотентност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да 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, стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенна важност.

В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се започне вливане на обемозаместващи и солеви разтвори.

Валсартан не може 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: C09D A03.

Валсартан/хидрохлоротиазид

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



В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 80 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12.5 mg (9.8/8.2 mmHg) в сравнение с валсартан 80 mg (3.9/5.1 mmHg) и валсартан 160 mg (6.5/6.2 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (51%) в сравнение с валсартан 80 mg (36%) и валсартан 160 mg (37%).

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

В двойносляпо, 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 систолното АН ≥ 20 mmHg или понижение на диастолното АН ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25%).

В двойносляпо, 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 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 двойносляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голямо понижение 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 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 двойносляпо, рандомизирано, активно-контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава значимо по-голямо понижение 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 систолното АН ≥ 20 mmHg или понижение на диастолното АН ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25%).

В двойносляпо, рандомизирано, активно-контролирано изпитване при пациенти, непостигнали



контрол на артериалното налягане с валсартан 160 mg се наблюдава значимо по-голямо понижение 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 в 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 двойносляпо, 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 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-съхраняващия 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 (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ₁ рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ₁ рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ₂ рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ₁ рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ₁ рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ₁ рецептора, отколкото към АТ₂ рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

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



понижаване на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. При многократен прием максимално понижаване на артериалното налягане при всяка една от дозите се постига в рамките на 2-4 седмици и се задържа в хода на дългосрочната 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 тип 2 диабет (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 с 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение на артериалното налягане 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 тип 2 диабет, албуминурия (средно=102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин = 80 µmol/l). Пациентите са рандомизирани с една от трите 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 to 47%), и с 44% с валсартан 320 mg (95%CI: 31 to 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: двойна блокада 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 (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство на ветераните)) проучват употребата на комбинацията от АСЕ-инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова 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 АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

Следователно АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - 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 стандартно лечение с АСЕ-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно, поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсультите по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите



интерес нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl 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 плазменния обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване нивата на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременно прилагане на валсартан редуцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдавана при монотерапия с хидрохлоротиазид.

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 орално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат след 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 със или без храна.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Екскреция

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика (t_{1/2α} < 1 час и t_{1/2β} 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 плазменният клирънс на валсартан е около 2 л/час и неговият бъбречен клирънс е 0,62 л/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция



Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (t_{\max} около 2 часа), влиянието на храненето върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такава, е малко и без клинично значение. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорален прием е 70%.

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.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира основно непроменен. Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно дозиране и натрупването е минимално при еднократен прием дневно. Повече от 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 популации

Пациенти 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, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При прилагане на препоръчаната доза на Ванатекс НСТ не се изисква коригиране на дозата при пациенти със скорост на глумерувната филтрация (GFR) 30–70 ml/min.

Няма данни за прилагането на Ванатекс НСТ 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 наличие на бъбречна дисфункция, средният плазмен пик и AUC стойности на хидрохлоротиазид се увеличават и скоростта на отделяне на урина намалява. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно увеличение на AUC стойностите на хидрохлоротиазид. При пациенти с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно увеличение на AUC стойностите. Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

При фармакокинетично изследване при пациенти с лека (n=6) до умерена (n=5) чернодробна дисфункция експозицията на валсартан се повишава приблизително 2 пъти спрямо здрави доброволци (вж. точки 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 13 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 по-



вероятно да са предизвикани от валсартан. Токсикологичният прицелен орган е бъбрекът, като реакцията е по-изразена при мармозетки, отколкото при плъхове. Комбинацията води до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулба базофилия, покачване на плазмената урея, плазмения креатинин и серумния калий, увеличаване 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 за валсартан и хидрохлоротиазид, изчислен на база mg/m^2 . Тези дози при мармозетката съответстват на 0,3 и 1,2 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2 . (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/дневно при плъхове и 30 + 9 mg/kg/дневно при мармозетки). Тези дози при плъхове съответстват на 3,0 и 12 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно за валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2 доза при хора (МПДХ) съответно за валсартан и хидрохлоротиазид, изчислен на база mg/m^2 . Тези дози при мармозетката съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2 . (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/дневно). Комбинацията също така води до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (при 600 + 188 mg/kg/дневно при плъхове и 30 + 9 mg/kg/дневно при мармозетки). Тези дози при мармозетката съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2 . Тези дози при плъхове съответстват на 18 и 73 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно за валсартан и хидрохлоротиазид на база mg/m^2 . 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 високите дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираната инхибиция на отделянето на ренин и стимулация на ренин-продуциращи клетки) и се срещат и при ACE 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 тестовете са провеждани поотделно за валсартан и хидрохлоротиазид, не са установени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии и 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 поколението (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/m^2 (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 прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци се наблюдават сходни находки. В проучвания за ембриофетално развитие (Фаза II) липсват доказателства за тератогенност при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци, въпреки това е била наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчината токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмиращо покритие:

Хипромелоза 6сР
Макрогол 400
Титанов диоксид Е 171
Червен железен оксид Е 172

Хипромелоза 6сР
Макрогол 400
Титанов диоксид Е 171
Червен железен оксид Е 172
Жълт железен оксид Е 172
Черен железен оксид Е 172

Хипромелоза 6сР
Макрогол 400
Титанов диоксид Е 171
Червен железен оксид Е 172
Жълт железен оксид Е 172
Черен железен оксид Е 172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

14 или 28 таблетки в Al/PVC/PVDC блистер и картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Полша



8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110267

20110268

20110269

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

Дата на първо разрешаване: 29.04.2011

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

