

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

VALSACOMBI 80 mg/12,5 mg filmom obložena tableta
VALSACOMBI 160 mg/12,5 mg filmom obložena tableta
VALSACOMBI 160 mg/25 mg filmom obložena tableta
(*valsartan/hidrohlorotiazid*)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka filmom obložena tableta Valsacombi 80 mg/12,5 mg sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Svaka filmom obložena tableta Valsacombi 160 mg/12,5 mg sadrži 160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Svaka filmom obložena tableta Valsacombi 160 mg/25 mg sadrži 160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida.

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Valsacombi 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, ružičaste boje.

Valsacombi 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, crvenosmeđe boje.

Valsacombi 160 mg/25 mg filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, svjetlosmeđe boje.

4. KLINIČKI POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Valsacombi filmom obložene tablete su indicirane kod bolesnika kojima krvni pritisak nije primjereno reguliran monoterapijom valsartanom ili hidrohlorotiazidom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za Valsacombi je jedna filmom obložena tableta na dan.

Preporučuje se titracija doze sa svakom pojedinom komponentom. U svakom slučaju, titracija na više pojedine komponente do sljedeće doze treba biti provedena kako bi se smanjio rizik hipotenzije i drugih nuspojava.

Kada se za bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće normaliziran monoterapijom valsartanom ili hidrohlorotiazidom može razmotriti klinički adekvatan, direktni prelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju, preporučena titracija doze određuje udio pojedine komponente.

Klinički odgovor na lijek Valsacombi treba biti evaluiran nakon početnog liječenja i ako krvni pritisak ostaje nekontroliran, doza se može povećati povećanjem svake od komponenata do maksimalne doze valsartana 320 mg/hidrohlorotiazida 25 mg.

Do znatnog antihipertenzivnog učinka dolazi nakon 2 sedmice.

Kod većine bolesnika maksimalni učinak je zabilježen nakon 4 sedmice. Ipak, kod nekih bolesnika potrebno je liječenje 4 - 8 sedmica, što se mora ubrojiti u vrijeme potrebno za titraciju doze.

Način primjene

Valsacombi se može uzimati sa ili bez hrane. Treba ga uzeti s vodom.

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Posebne vrste bolesnika

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (Stupanj glomerularne filtracije (GFR) \geq 30 ml/min), prilagodba doziranja nije neophodna. Zbog hidrohlorotiazidne komponente, Valsacombi je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR $<$ 30 ml/min) i anurijom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre bezolestaze, doza valsartana ne smije preći 80 mg (vidjeti tačku 4.4). Za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno prilagođavanje doze hidrohlorotiazida. Zbog valsartanske komponente, Valsacombi je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili s bilijarnom cirozom i holestazom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Stariji bolesnici

Prilagođavanje doze kod starijih bolesnika nije potrebno.

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatka podataka o neškodljivosti i efikasnosti, Valsacombi se ne preporučuje za upotrebu kod djece mlađe od 18 godina.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na valsartan, hidrohlorotiazid, druge lijekove derivate sulfonamida ili na bilo koju od pomoćnih supstanci.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (tačke 4.4 i 4.6).

Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i holestaza.

Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina $<$ 30 mL/min), anurija.

Refraktorna hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija i simptomatska hiperuricemija.

Istovremena primjena Valsacombija s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Promjene elektrolita u serumu

Valsartan

Ne preporučuje se istovremeno liječenje s dodacima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama soli koje sadrže kalij, ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.).

Prema potrebi, prati se kalij.

Hidrohlorotiazid

Tokom liječenja tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, prijavljena je hipokalijemija.

Preporučuje se često praćenje kalija u serumu. Liječenje tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, povezano je s hiponatrijemijom i hipohloremijskom alkalozom.

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, povećavaju urinarnu ekskreciju magnezija, što može rezultirati hipomagnezomijom. Ekskrecija kalcija tiazidnim diureticima je smanjena, što može dovesti do hiperkalcemije.

Kao i za svakog bolesnika koji prima diuretsku terapiju, potrebno je povremeno, u odgovarajućim intervalima, provesti određivanje elektrolita u serumu.

Bolesnici s deplecijom natrija i/ili volumena

Bolesnici koji primaju tiazidne diuretike, uključujući hidrohlorotiazid, trebaju biti praćeni s obzirom na kliničke znakove neravnoteže tekućine ili elektrolita.

Kod bolesnika s teškom deplecijom natrija i/ili volumena, koja se vidi kod bolesnika koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim slučajevima se može pojaviti simptomatska hipotenzija nakon započinjanja liječenja valsartanom i hidrohlorotiazidom. Deplecija elektrolita i/ili volumena se mora korigirati prije početka liječenja s kombinacijom valsartana i hidrohlorotiazida.

Bolesnici s teškim hroničnim zatajenjem srca ili drugim stanjima sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Kod bolesnika kod kojih renalna funkcija može zavisi o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, te u rijetkim slučajevima s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrt. Evaluacija bolesnika sa srčanim zatajenjem ili zatajenjem srca nakon infarkta miokarda uvijek treba uključiti mjerenje bubrežne funkcije. Sigurna primjena kombinacije valsartana i hidrohlorotiazida kod bolesnika s teškim hroničnim zatajenjem srca nije utvrđena.

Zbog toga ne može biti isključeno da zbog inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema primjena valsartana i hidrohlorotiazida može također biti povezana s oštećenjem renalne funkcije. Valsacombi filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati kod takvih bolesnika.

Stenoza renalne arterije

Valsacombi se ne smije upotrebljavati za liječenje hipertenzije kod bolesnika s unilateralnom ili bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom solitarnog bubrega jer kod takvih bolesnika može doći do porasta uree u krvi i kreatinina u serumu.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom ne smiju se liječiti fiksnom kombinacijom valsartana i hidrohlorotiazida jer njihov renin-angiotenzinski sistem nije aktiviran.

Aortna i mitralna valvularna stenoza, hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod drugih vazodilatatora, indiciran je osobiti oprez kod bolesnika koji imaju aortnu ili mitralnu stenozu, ili hipertrofičnu (opstruktivnu) kardiomiopatiju.

Oštećenje bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika oštećene bubrežne funkcije s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti tačku 4.2). Kada se kombinacija valsartana i hidrohlorotiazida upotrebljava kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se povremeno praćenje kalija, kreatinina i razine mokraćne kiseline u serumu.

Transplantacija bubrega

Kod bolesnika koji su imali transplantaciju bubrega još nema iskustava o primjeni kombinacije valsartana i hidrohlorotiazida.

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre bez holestaze Valsacombi treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2 i 5.2). Tiazide treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s narušenom jetrenom funkcijom ili progresivnom jetrenom bolešću, budući da mala odstupanja tekućine i elektrolitske ravnoteže mogu ubrzati hepaticku komu.

Angioedem u anamnezi

Angioedem, uključujući oticanje larinksa i glotisa, koji uzrokuje opstrukciju zračnih putova i/ili oticanje lica, usana, ždrijela prijavljen je kod bolesnika liječenih valsartanom; kod nekih od tih bolesnika već ranije se pojavio angioedem zbog drugih lijekova, uključujući ACE-inhibitore. Davanje lijeka Valsacombi treba odmah prekinuti kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja angioedema. Isto tako, Valsacombi ne smije ponovno davati (vidjeti dio 4.8).

Sistemski lupus eritematosus

Prijavljeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, dovode do egzacerbacije ili aktivacije sistemskog lupusa eritematosusa.

Drugi metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu izmijeniti toleranciju glukoze i povišiti razine holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. Kod bolesnika s dijabetesom, prilagođavanje doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova može biti nužno.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te uzrokovati istovremeni blagi porast kalcija u serumu, kod nepostojanja poznatog poremećaja u metabolizmu kalcija. Izrazita hiperkalcemija može biti pokazatelj prikrivenog hiperparatiroidizma. S uzimanjem tiazida mora se prekinuti prije testiranja funkcije paratiroidne žlijezde.

Fotosenzitivnost

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Kod uzimanja tiazidnih diuretika prijavljeni su slučajevi reakcija fotosenzitivnosti (vidjeti tačku 4.8). Ako se reakcija fotosenzitivnosti pojavi tokom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika pokaže neophodnom, preporučuje se zaštita izloženog područja na sunce i umjetne UVA izvore svjetlosti.

Trudnoća

Antagonisti angiotenzin II receptora (AIIIRA) ne smiju se uvoditi u terapiju tokom trudnoće. Ukoliko je neophodna trajna terapija s AIIIRA, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju preći na alternativni antihipertenzivni lijek za koji je potvrđena neškodljivost upotrebe u trudnoći. Kad je utvrđena trudnoća, liječenje s AIIIRA treba odmah prekinuti i, ako je potrebno, odmah započeti s alternativnom terapijom (vidjeti tačke 4.3 i 4.6).

Općenito

Oprez je neophodan u slučaju ranije preosjetljivosti na druga sredstva koja blokiraju angiotenzin II receptore.

Reakcije preosjetljivosti na hidrohlorotiazid su vjerojatnije kod bolesnika s alergijom i astmom.

Akutni glaukom uskog kuta

Hidrohlorotiazid, koji je sulfonamid, povezuje se s idiosinkratskom reakcijom koja rezultira akutnom prolaznom miopijom i akutnim glaukomom uskog kuta. Simptomi uključuju naglo smanjenje oštine vida ili bol u oku i obično se javlja unutar nekoliko sati do jedne sedmice nakon početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom uskog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarno liječenje sastoji se u prekidu davanja hidrohlorotiazida što je moguće brže. Ako intraokularni pritisak ostaje nekontrolisan, može biti potrebno hitno medicinsko ili hirurško liječenje. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma uskog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (NMSC) [karcinoma bazalnih stanica (BCC) i karcinoma pločastih stanica (SCC)] pri izlaganju visokoj kumulativnoj dozi hidrohlorotiazida (HCTZ) zabilježen je u zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja na temelju danske nacionalne baze podataka (Danish National Cancer Registry). Fotosenzitivno djelovanje HCTZ-a može predstavljati mogući mehanizam nastanka NMSC-a.

Bolesnike koji uzimaju HCTZ treba obavijestiti o riziku NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu zbog mogućih novih lezija i promptno prijave bilo kakvu sumnjivu kožnu leziju. Kako bi se rizik od raka kože sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnicima treba savjetovati moguće preventivne mjere kao što su ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te prikladna zaštita prilikom izlaganja. Sumnjive kožne lezije moraju se odmah pregledati, potencijalno uključujući histološke pretrage uzoraka biopsije. Primjenu HCTZ-a može također biti potrebno preispitati u bolesnika koji su već preboljeli NMSC (vidjeti i dio 4.8).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, Lapp laktaza deficijencijom ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Interakcije povezane s valsartanom i hidrohlorotiazidom

Istovremena upotreba se ne preporučuje

Litij

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Reverzibilni porast serumskih koncentracija litija i toksičnost prijavljeni su za vrijeme istovremne primjene ACE inhibitora i tiazida, uključujući hidrohlorotiazid. Budući da tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija, pretpostavlja se da Valsacombi može povećati rizik za toksičnost litija. Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje serumske razine litija.

Istovremena upotreba koja zahtijeva oprez

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Valsacombi može pojačati učinak ostalih lijekova s antihipertenzivnim osobinama (npr. ACE-inhibitori, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Mogući smanjeni odgovor na presorne amine ali nedovoljno da unaprijed isključi njihovu upotrebu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu >3 g/dan) i neselektivne NSAID.

NSAID mogu smanjiti antihipertenzivni učinak i antagonista angiotenzina II i hidrohlorotiazida ako se daju istovremeno. Čak štoviše, istovremena upotreba lijeka Valsacombi i NSAID može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije i porasta kalija u serumu.

Zbog toga je potrebno praćenje renalne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidratacija bolesnika.

Interakcije povezane s valsartanom

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema(RAAS)

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Istovremena upotreba se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij, dodaci kalija, nadomjesci soli koji sadrže kalij i ostale supstance koje mogu povećati razinu kalija

Ako se lijekovi koji djeluju na razinu kalija smatraju nužnim u kombinaciji s valsartanom, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

Prenosnici

Podaci ispitivanja in vitro pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera OATP1B1/OATP1B3 i jetrenog efluksnog transportera MRP2. Klinička važnost ovih saznanja je nepoznata. Istovremeno davanje inhibitora transportera (npr. rifampin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost na valsartan. Potrebna je odgovarajuća skrb na početku i kraju istovremenog liječenja takvim lijekovima.

Nema interakcija

U ispitivanjima interakcija s valsartanom, nisu primijećene klinički značajne interakcije s valsartanom ili bilo kojom od sljedećih suspatnci: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlorotiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu međusobno djelovati s hidrohlorotiazidom iz lijeka Valsacombi (vidjeti interakcije povezane s hidrohlorotiazoidom).

Interakcije povezane s hidrohlorotiazidom

Istovremena upotreba zahtijeva oprez

Lijekovi koji djeluju na razinu kalija u serumu

Hipokalemijski učinak hidrohlorotiazida može biti povećan istovremenom primjenom kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilne kiseline i derivata. Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom hidrohlorotiazid-valsartan, preporučuje se praćenje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes

Zbog rizika od hipokalijemije, hidrohlorotiazid treba primjenjivati uz oprez kad se kombinira s lijekovima koji mogu izazvati torsades de pointes, posebno antiaritmici klase Ia i klase III i nekim antipsihoticima.

Lijekovi koji djeluju na razinu natrija u serumu

Hiponatremijski učinak diuretika može se pojačati istovremenom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici itd. Kod dugotrajne primjene ovih lijekova preporučuje se oprez.

Glikozidi digitalisa

Tiazidima inducirana hipokalemija ili hipomagnezemija može se javiti kao neželjeni učinak, koji će pogodovati nastanku digitalisom induciranih aritmija srca.

Kalcijeve soli i vitamin D

Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, s vitaminom D ili solima kalcija može povećati porast kalcija u serumu. Istovremena upotreba diuretika tiazidnog tipa sa solima kalcija može prouzrokovati hiperkalcijemiju kod bolesnika s predispozicijom za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatiroidizam, zloćudna bolest ili stanja u kojima posreduje vitamin D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.

Antidijabetični lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Liječenje tiazidima može uticati na toleranciju glukoze. Prilagođavanje doze antidiabetičkog lijeka može biti nužno.

Metformin se mora upotrebljavati s oprezom zbog rizika laktatne acidoze, izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanog s hidrohlorotiazidom.

Beta-blokatori i diazoksid

Konkomitantna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, s beta blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu pojačati hiperglikemični učinak diazoksida.

Lijekovi koji se koriste u liječenju uloga (gihta) (probenecid, sulfipirazon i alopurinol)

Prilagodba doziranja urikozuričnih lijekova može biti neophodna, jer hidrohlorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfipirazona može biti neophodno. Koadministracija tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antiholinergici i drugi lijekovi koji djeluju na želučani motilitet

Bioraspoloživost diuretika tiazidnog tipa mogu povećati antiholinergici (npr. atropin, biperidin), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine želučanog pražnjenja. Nasuprot tome, očekuje se da prokinetički lijekovi kao što je cisaprid mogu smanjiti bioraspoloživost diuretika tiazidnog tipa.

Amantadin

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu povećati rizik od štetnih učinaka uzrokovanih amantadinom.

lonsko-izmjenjivačke smole

Kolestiramin i kolestipol smanjuju apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, što može rezultirati subterapijskim učincima tiazidnih diuretika. Ipak, planiranje doziranja hidrohlorotiazida i smole tako da se hidrohlorotiazid daje najmanje 4 sata prije ili 4 - 6 sati nakon davanja smole, moglo bi smanjiti interakciju na minimum.

Citotoksična sredstva

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu smanjiti renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, potenciraju djelovanje kurare derivata.

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Ciklosporin

Konkomitantno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija kao kod uloga (gihta).

Alkohol, barbiturati i narkotici

Istovremena primjena tiazidnih diuretika i supstanci koje također snizuju krvni pritisak (npr. smanjivanjem aktivnosti simpatičkog središnjeg nervnog sistema ili neposrednim vazodilatatornim djelovanjem) može pojačati ortostatsku hipotenziju.

Metildopa

Postoje izvještaji iz literature o hemolitičkoj anemiji koja se javljala uz konkomitantnu primjenu hidrohlorotiazida i metildope.

Kontrastna sredstva s jodom

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima postoji povećan rizik akutnog bubrežnog zatajivanja, osobito s visokim dozama pripravaka s jodom. Bolesnika je potrebno rehidrirati prije davanja.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Valsartan

Ne preporučuje se upotreba antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA) tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti tačku 4.4). Upotreba AIIIRA je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti tačke 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološka očitost rizika povezanog s teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima nije zaključna, mali rizik se ne može isključiti. Dok ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku s inhibitorima receptora za angiotenzin II (AIIIRA), sličan rizik može postojati za ovu grupu lijekova. Ukoliko je kontinuirana terapija s AIIIRA nužna, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju preći na drugi antihipertenzivni lijek koji je provjereno neškodljiv u trudnoći. Kad je utvrđena trudnoća, liječenje s AIIIRA treba odmah prekinuti i, ako je potrebno, terapiju započeti alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost terapiji s AIIIRA tokom trećeg tromjesečja može izazvati humanu fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, zaostajanje u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti tačku 5.3).

Ukoliko je došlo do izloženosti na AIIIRA tokom drugog tromjesečja trudnoće, potrebna je ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje.

Djecu, čije majke uzimaju AIIIRA, potrebno je brižno pratiti zbog hipotenzije (vidjeti također tačke 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid

Iskustva s hidrohlorotiazidom su ograničena, posebno tokom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna. Hidrohlorotiazid prolazi kroz placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidrohlorotiazida, njegova upotreba tokom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentarnu perfuziju te može uzrokovati fetalne i neonatalne učinke kao što su ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Dojenje

Podaci o upotrebi valsartana tokom dojenja nisu dostupni. Hidrohlorotiazid se izlučuje u humano mlijeko. Zbog toga se ne preporučuje upotreba lijeka Valsacombi tokom dojenja. Poželjan je drugi lijek, s bolje provjerenom neškodljivošću, osobito kod dojenja novorođenčeta ili prerano rođenog djeteta.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Nema studija o učincima ovog lijeka na sposobnost upravljanja vozilima. Kod upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama mora se uzeti u obzir mogućnost povremene pojave omaglice ili umora.

4.8. Nuspojave

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima, koja se pojavljuju češće uz valsartan i hidrohlorotiazid nego uz placebo, ili putem individualnih prijava, prikazane su u nastavku prema organskim sistemima. Nuspojave za koje je poznato da nastaju uz svaku komponentu primijenjenu zasebno, ali koje nisu opažene u kliničkim ispitivanjima, mogu se javiti za vrijeme liječenja kombinacijom valsartana i hidrohlorotiazida.

Nuspojave su razvrstane s obzirom na učestalost prema MedDRA konvenciji: vrlo česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetka ($< 1/10000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1. Učestalost nuspojava kod uzimanja valsartan/hidrohlorotiazida

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	dehidracija
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo rijetko	omaglica
Manje često	parestezija
Nepoznato	sinkopa
Poremećaji oka	
Manje često	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	tinitus
Vaskularni poremećaji	
Manje često	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Manje često	kašalj
Nepoznato	nekardiogeni edem pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Vrlo rijetko	proljev
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Manje često	mijalgija
Vrlo rijetko	artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Nepoznato	oštećena bubrežna funkcija
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	
Manje često	umor
Pretrage	
Nepoznato	povećana mokraćna kiselina u serumu, povećani serumski bilirubin i serumski kreatinin, hipokalijemija, hiponatrijemija, porast urea nitrogena u krvi, neutropenija

Dodatne informacije o pojedinim komponentama

Nuspojave prethodno navedene s jednom pojedinačnom komponentom također mogu pojačati nepoželjne učinke s kombinacijom valsartana i hidrohlorotiazida, iako nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog perioda.

Tabla 2. Učestalost nuspojava kod uzimanja valsartan

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznato	smanjivanje hemoglobina, smanjivanje hematokrita, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Nepoznato	druge reakcije preosjetljivosti/alergije uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato	porast serumskog kalija, hiponatrijemija
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	vrtoglavica
Vaskularni poremećaji	
Nepoznato	vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Manje često	abdominalna bol
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	porast vrijednosti jetrenih funkcija
Poremećaji kože i supkutanog tkiva	
Nepoznato	angioedem, bulozni dermatitis, osip, pruritus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Nepoznato	zatajenje bubrega

Tablela 3. Učestalost nuspojava s hidrohlorotiazidom

Hidrohlorotiazid se intenzivno propisuje cijeli niz godina, često u većoj dozi od one koja se primjenjuje s lijekom Valsacombi. Sljedeće nuspojave su prijavljene kod bolesnika liječenih monoterapijom s tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid:

Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	nemelanomski karcinom kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom pločastih stanica)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Rijetko	trombocitopenija ponekad s purpurom,
Vrlo rijetko	agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži
Nepoznato	aplastična anemija
Poremećaji imuno sistema	
Vrlo rijetko	reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	hipokalijemija, povišeni serumski lipidi (uglavnom kod većih doza)
Često	hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hipouricemija
Rijetko	hiperkalcijemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje dijabetičkog metaboličkog statusa
Vrlo rijetko	hipohloremična alkalozna
Psijhijatrijski poremećaji	
Rijetko	depresija, poremećaji spavanja
Poremećaji nervnog sistema	
Rijetko	glavobolja, omaglica, parestezija
Poremećaji oka	
Rijetko	smanjenje vidnog polja
Nepoznato	akutni glaukom uskog kuta
Srčani poremećaji	
Rijetko	srčana aritmija
Vaskularni poremećaji	

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Često	posturalna hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Vrlo rijetko	respiratorni distres uključujući pnemonitis i edem pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Rijetko	konstipacija, gastrointestinalna nelagoda, proljev
Vrlo rijetko	pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Rijetko	intrahepatalnaolestaza ili žutica
Poremećaji bubrega i mokraćnog trakta	
Nepoznato	bubrežna disfunkcija, akutno bubrežno zatajenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	urtikarija i drugi oblici osipa
Rijetko	fotosenzitizacija
Vrlo rijetko	nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom lupusu eritematozusu, reaktivacija kožnog lupusa eritematozusa
Nepoznato	multiformni eritem
Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primjene	
Nepoznato	pireksija, astenija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	mišićni spazam
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	impotencija

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, zabilježena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a, ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predožiranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, koja može dovesti do snižene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Isto tako, sljedeći znakovi i simptomi mogu se pojaviti zbog predožiranja hidroklorotiazidnom komponentom: mučnina, somnolencija, hipovolemija i poremećaj elektrolitske ravnoteže zbog srčane aritmije i mišićnih grčeva.

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Liječenje

Terapeutski postupci ovise o vremenu ingestije te o vrsti i težini simptoma, a stabilizacija stanja cirkulacije je od primarne važnosti. Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj te mu brzo dati nadomjestak soli i volumena.

Valsartan se ne može odstraniti putem hemodijalize zbog njegove izražene osobine vezanja u plazmi, dok se klirens hidrohlorotiazida može postići dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II s diureticima; ATC kod: C09DA03.

5.1. Farmakodinamičke osobine

Valsartan/hidrohlorotiazid

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju na bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani hidrohlorotiazidom 12,5 mg, signifikantno veća srednja redukcija sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska primijećena je kod kombinacije valsartan/hidrohlorotiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mm Hg) u komparaciji s hidrohlorotiazidom 12,5 mg (5,2/2,9 mm Hg) i hidrohlorotiazidom 25 mg (6,8/5,7 mm Hg). Isto tako, signifikantno veći postotak bolesnika reagirao je (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥ 10 mmHg) na valsartan/hidrohlorotiazid 80/12,5 mg (60%) u komparaciji s hidrohlorotiazidom 12,5 mg (25%) i hidrohlorotiazidom 25 mg (27%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju na bolesnicima koji nisu zadovoljavajuće kontrolirani valsartanom 80 mg, signifikantno veća srednja redukcija sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska bila je zabilježena kod kombinacije valsartan/hidrohlorotiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mm Hg) u komparaciji s valsartanom 80 mg (3,9/5,1 mm Hg) i valsartanom 160 mg (6,5/6,2 mm Hg). Isto tako, signifikantno veći postotak bolesnika reagirao je (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥ 10 mmHg) na valsartan/hidrohlorotiazid 80/12,5 mg (51%) u komparaciji s valsartanom 80 mg (36%) i valsartanom 160 mg (37%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom, faktorijelnom modelu pokusa, u komparaciji različitih doza kombinacije valsartan/hidrohlorotiazida u odnosu na pojedine komponente, signifikantno veća srednja redukcija sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska bila je primijećena kod kombinacije valsartan/hidrohlorotiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mm Hg) u komparaciji s placebom (1,9/4,1 mmHg) te hidrohlorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) i valsartanom 80 mg (8,8/8,6 mm Hg). Razlika u redukciji krvnog pritiska između doza 160/25 mg i 160/12,5 mg dostigla je statističku signifikantnost. Isto tako, signifikantno veći postotak bolesnika reagirao je (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥ 10 mmHg) na valsartan/hidrohlorotiazid 80/12,5 mg (64%) u komparaciji s placebom (29%) i hidrohlorotiazidom (41%).

U dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju na bolesnicima koji nisu zadovoljavajuće kontrolirani hidrohlorotiazidom u dozi od 12,5 mg, signifikantno veća redukcija srednjeg sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska primijećena je uz kombinaciju valsartan/hidrohlorotiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) u komparaciji s hidrohlorotiazidom 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Isto tako, signifikantno veći postotak bolesnika je reagirao (krvni pritisak < 140/90 mmHg ili redukcija sistoličkog krvnog pritiska ≥ 20 mmHg ili redukcija dijastoličkog krvnog pritiska ≥ 10 mmHg) na kombinaciju valsartan/hidrohlorotiazid 160/12,5 mg (50%) u komparaciji s hidrohlorotiazidom 25 mg (25%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju na bolesnicima koji nisu zadovoljavajuće kontrolirani valsartanom 160 mg, signifikantno veća srednja redukcija sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska bila je zabilježena kod kombinacija valsartan/hidrohlorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mm Hg) i valsartan/hidrohlorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) u komparaciji s valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). Razlika u redukciji krvnog pritiska između doza 160/25 mg i 160/12,5 mg dostigla je statističku signifikantnost. Isto tako, signifikantno veći postotak bolesnika reagirao je (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥ 10 mmHg) na valsartan/hidrohlorotiazid 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) u komparaciji s valsartanom 160 mg (49%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom, faktorijelnom modelu pokusa, u kojem su komparirane različite doze kombinacije valsartan/hidrohlorotiazida u odnosu na pojedine komponente, signifikantno veća srednja redukcija sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska bila je

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

registrirana kod kombinacije valsartan/hidrohlorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) u komparaciji s placebom (1,9/4,1 mmHg) i pojedinačnom monoterapijom, tj. hidrohlorotiazidom 12,5 mg/ (7,3/7,2 mmHg), hidrohlorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mm Hg). Isto tako, signifikantno veći postotak bolesnika reagirao je (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥ 10 mmHg) na valsartan/hidrohlorotiazid 160/25 mg (81%) i valsartan/hidrohlorotiazid 160/12,5 mg (76%) u komparaciji s placebom (29%) i pojedinačnom monoterapijom, tj. hidrohlorotiazid 12,5 mg (41%), hidrohlorotiazid 25 mg (54%) i valsartan 160 mg (59%).

Smanjivanje kalija u serumu ovisno o dozi primijećeno je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartan+hidrohlorotiazidom. Redukcija kalija u serumu bila je češća kod bolesnika koji su primali 25 mg hidrohlorotiazida od onih koji su primali 12,5 mg hidrohlorotiazida. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartan/hidrohlorotiazidom, učinak hidrohlorotiazida na sniženje kalija bio je umanjen zbog toga što valsartan štedi kalij.

Prednost učinka valsartana u kombinaciji s hidrohlorotiazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet trenutačno je nepoznata.

Epidemiološke studije pokazuju da dugotrajno liječenje hidrohlorotiazidom reducira rizik kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Valsartan

Valsartan je oralno aktivan i specifičan antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora. On djeluje selektivno na podvrstu AT₁ receptora, koja je odgovorna za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT₁ receptora valsartanom mogu stimulirati neblokirani AT₂ receptor, što čini se daje protutežu učinku AT₁ receptora. Valsartan ne pokazuje nikakvu parcijalnu agonističku aktivnost na AT₁ receptoru, te ima daleko (oko 20,000 puta) veći afinitet za AT₁ receptor nego za AT₂ receptor. Za valsartan nije poznato da veže ili blokira receptore za ostale hormone ili ionske kanale koji su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE, poznatu i kao kininazu II, koja konvertira Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka antagonista angiotenzina II na ACE i pojačanje djelovanja bradikinina ili supstancije P, nije vjerojatno da bi bio povezan s kašljom. U kliničkim ispitivanjima gdje je valsartan uspoređivan s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja je bila značajno (P <0,05) manja kod bolesnika liječenih valsartanom nego kod bolesnika liječenih ACE inhibitorom (2,6 % nasuprot 7,9 %). U kliničkom ispitivanju s bolesnicima koji su u prošlosti imali suhi kašalj za vrijeme liječenja ACE inhibitorom, 19,5 % ispitanika koji su primali valsartan i 19,0 % ispitanika koji su primali tiazidni diuretik imalo je kašalj u usporedbi sa 68,5 % ispitanika liječenih ACE inhibitorom (P <0,05).

Primjena valsartana kod bolesnika s hipertenzijom rezultira redukcijom krvnog pritiska bez uticaja na brzinu pulsa. Kod većine bolesnika, nakon primjene pojedinačne oralne doze, antihipertenzivno djelovanje nastupa unutar 2 sata, a vršna redukcija krvnog pritiska postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje preko 24 sata nakon doziranja. Tokom ponovljenog doziranja, maksimalno sniženje krvnog pritiska bilo kojom dozom obično se postiže unutar 2-4 sedmice i održano je tokom dugotrajne terapije. U kombinaciji s hidrohlorotiazidom, postiže značajnu dodatnu redukciju krvnog pritiska.

Naglo povlačenje valsartana nije povezano s povratkom hipertenzije ili ostalih kliničkih pojava.

Kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je reduciraio izlučivanje albumina urinom. Studija redukcije mikro albuminurije valsartanom (MARVAL) pokazala je redukciju urinarne ekskrecije albumina (UAE) valsartanom (80-160 mg/jedanput na dan) prema amlodipinu (5-10 mg/jedanput na dan), 332 bolesnika s dijabetesom tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 μ g/min; amlodipin: 55,4 μ g/min), normalnim ili visokim krvnim pritiskom i očuvanom bubrežnom funkcijom (kreatinin u krvi <120 μ mol/l). Nakon 24 sedmice, UAE je bio reducirana (p <0,001) za 42% (-24,2 μ g/min; 95% CI: -40,4 na -19,1) valsartanom i oko 3% (-1,7 μ g/min; 95% CI: -5,6 na 14,9) amlodipinom, usprkos sličnom stupnju redukcije krvnog pritiska u obje grupe.

Studija redukcije proteinurije Diovan (DROP) ispitala je nadalje učinkovitost valsartana u redukciji UAE kod 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni pritisak=150/88 mm Hg) s dijabetesom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102 μ g/min; 20-700 μ g/min) i očuvanom bubrežnom funkcijom

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

(srednja vrijednost serumskog kreatinina = 80 µmol/l). Bolesnici su bili randomizirani na jednu od 3 doze valsartana (160, 320 and 640 mg/od) i liječeni kroz 30 sedmica. Cilj studije bio je određivanje optimalne doze valsartana za redukciju UAE u hipertenzivnih pacijenata s dijabetesom tipa 2. Nakon 30 sedmica, postotak promjene u UAE bio je signifikantno reduciran za 36% polazeći od valsartana 160 mg (95%CI: 22 do 47%), i za 44% valsartanom 320 mg (95%CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160 - 320 mg valsartana uzrokuje klinički značajnu redukciju u UAE kod hipertenzivnih pacijenata s dijabetesom tipa 2.

Ostalo: dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidrohlorotiazid

Mjesto djelovanja tiazidnih diuretika je primarno u distalnim zavijenim kanalićima bubrega. Poznato je da se u renalnom korteksu nalazi receptor visokog afiniteta koji je primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnog diuretika i inhibiciju NaCl transporta u distalnom zavijenom kanaliću. Mehanizam djelovanja tiazida opisuje se putem inhibicije Na⁺Cl⁻ simportera, možda kompeticijom za Cl⁻ mjesto, što utiče na mehanizme reapsorpcije elektrolita: izravno povećava ekskreciju natrija i hlorida do približno jednake mjere, te neizravno tim diuretskim djelovanjem smanjuje volumen plazme, s posljedičnim povećanjem reninske aktivnosti plazme, sekrecije aldosterona i urinarnog gubitka kalija, te smanjenjem serumskog kalija. Veza renin-aldosteron je posredovana angiotenzinom II, tako da je koadministracijom valsartana smanjenje serumskog kalija manje izraženo nego što je to slučaj uz monoterapiju s hidrohlorotiazidom.

Nemelanomski karcinom kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, opažena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a. Jedno ispitivanje obuhvatilo je populaciju od 71533 slučajeva karcinoma bazalnih stanica (BCC) i 8629 slučajeva karcinoma pločastih stanica (SCC), koji su bili uspoređeni s 1430833 odnosno 172462 slučaja u kontrolnoj populaciji. Primjena visokih doza HCTZ-a (≥50000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora zabilježena je i kod karcinoma bazalnih stanica i kod karcinoma pločastih stanica. Drugo ispitivanje je pokazalo moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izloženosti na HCTZ: 633 slučaja karcinoma usana uspoređeno je s 63067 ispitanika iz kontrolne

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

skupine, uz primjenu strategije uzorkovanja na temelju rizika (risk-set sampling). Dokazana je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora uz prilagođeni OR 2,1 (95% CI: 1,7 - 2,6) koji se povećao na OR 3,9 (3,0 - 4,9) kod primjene visoke doze (~25000 mg) i OR 7,7 (5,7 - 10,5) za najviše kumulativne doze (~100000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2. Farmakokinetičke osobine

Valsartan / hidrohlorotiazid

Sistemska raspoloživost hidrohlorotiazida je reducirana za oko 30 % kada se primjenjuje istovremenom s valsartanom. Istovremena primjena hidrohlorotiazida ne utiče znatnije na kinetiku valsartana. Opažena interakcija nema uticaja na kombiniranu primjenu valsartana i hidrohlorotiazida, s obzirom da su kontrolirana klinička ispitivanja pokazala jasan antihipertenzivni učinak, veći od onog postignutog samostalnom primjenom bilo kojeg od ta dva lijeka, ili placebom.

Valsartan

Apsorpcija

Nakon oralnog uzimanja samog valsartana, maksimalna koncentracija valsartana u plazmi dostiže se za 2 - 4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjerena s AUC) na valsartan za oko 40% i maksimum koncentracije u plazmi (C_{max}) za oko 50%, iako je otprilike 8 sati nakon doziranja koncentracija valsartana u plazmi za grupu koja je bila slična grupi koja nije uzela hranu. Budući da ta redukcija u AUC nije povezana s klinički signifikantnom redukcijom u terapijskom učinku, valsartan se zbog toga može dati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Ravnotežni volumen distribucije valsartana nakon intravenozne primjene iznosi oko 17 L te pokazuje da se valsartan ne distribuira ekstenzivno u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94-97 %), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne biotransformira u velikoj količini, nego se tek oko 20% doze pojavljuje u obliku metabolita. U plazmi je identificiran hidroksi metabolit u niskim koncentracijama (manje od 10 % od AUC valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki inaktivan.

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku iščezavanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). Valsartan je primarno izlučen fecesom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), većinom kao nepromijenjeni lijek. Nakon intravenozne primjene, plazmatski klirens valsartana je oko 2 l/sat, a njegov bubrežni klirens je 0,62 l/sat (oko 30% ukupnog klirensa). Poluživot valsartana iznosi 8 sati.

Hidrohlorotiazid

Apsorpcija

Apsorpcija hidrohlorotiazida nakon oralne doze je brza (t_{max} oko 2 sata). Porast srednje vrijednosti AUC je linearan i proporcionalan dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidrohlorotiazida, ako uopće postoji, ima malu kliničku važnost. Apsolutna bioraspoloživost hidrohlorotiazida iznosi 70 % nakon oralne primjene.

Distribucija

Pravidni volumen distribucije iznosi 4 - 8 l/kg. Cirkulirajući hidrohlorotiazid se veže na serumske proteine (40 - 70 %), uglavnom na serumski albumin. Hidrohlorotiazid se također veže na eritrocite u oko 3 puta višoj razini od one u plazmi.

Eliminacija

Hidrohlorotiazid se uglavnom izlučuje kao nepromijenjeni lijek. U terminalnoj fazi eliminacije, hidrohlorotiazid se izlučuje iz plazme s poluvremenom u prosjeku od 6 do 15 sati. Nakon ponovljenog doziranja nema promjene u kinetici hidrohlorotiazida, uz minimalnu akumulaciju kad se dozira jedanput na dan.

Više od 95 % apsorbirane doze izlučuje se kao nepromijenjena tvar u mokraći. Bubrežni klirens sačinjavaju pasivna filtracija i aktivno izlučivanje u bubrežne tubule.

Posebne populacije

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

Stariji

Nešto veća sistemska izloženost valsartanu opažena je kod pojedinih starijih ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike; međutim, nije pokazano da to ima ikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci sugeriraju da je sistemski klirens hidrohlorotiazida smanjen i kod zdravih i kod hipertenzivnih starijih ispitanika u usporedbi s mlađim zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje bubrega

Pri preporučenim dozama fiksne kombinacije valsartana i hidrohlorotiazida prilagodba doze nije neophodna kod bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30 - 70 ml/min.

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR<30 ml/min) i bolesnika koji idu na dijalizu nema dostupnih podataka za fiksnu kombinaciju valsartana i hidrohlorotiazida. Valsartan se u velikoj mjeri veže na proteine u plazmi i ne odstranjuje se dijalizom, dok se klirens hidrohlorotiazida može postići dijalizom.

U slučaju oštećene bubrežne funkcije, srednja vršna koncentracija u plazmi i AUC vrijednosti hidrohlorotiazida su povećane, a brzina izlučivanja urinarnim traktom je smanjena. Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije primijećeno je povećanje AUC hidrohlorotiazida za 3 puta. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije primijećeno je povećanje AUC za 8 puta. Hidrohlorotiazid je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetre

U farmakokinetičkom ispitivanju kod bolesnika s blagom (n=6) do umjerenom (n=5) hepaticnom disfunkcijom, izloženost valsartanu je dovela do približno dvostrukog porasta vrijednosti AUC i C_{max} u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Podaci o upotrebi valsartana kod bolesnika s teškom disfunkcijom jetre nisu na raspolaganju (vidjeti tačke 4.3).

Bolest jetre ne utiče značajno na farmakokinetiku hidrohlorotiazida.

5.3. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

Potencijalna toksičnost kombinacije valsartana i hidrohlorotiazida nakon oralne primjene ispitivana je kod štakora i marmozeta u studijama koje su trajale do šest mjeseci. Nalazi koji bi isključili primjenu terapijskih doza kod ljudi nisu ustanovljeni.

Promjene do kojih je došlo primjenom kombinacije u studijama kronične toksičnosti su najvjerojatnije prouzrokovane valsartanom. Toksikološki ciljni organ je bubreg, a reakcija je izraženija kod marmozeta nego kod štakora. Kombinacija je dovela do oštećenja bubrega (nefropatija s tubularnom bazofilijom, povišenja uree u plazmi, kreatinina u plazmi i serumskog kalija, porasta volumena urina i urinarnih elektrolita pri 30 mg/kg/d valsartana + 9 mg/kg/d hidrohlorotiazida kod štakora i 10 + 3 mg/kg/d kod marmozeta), vjerojatno putem promijenjene renalne hemodinamike. Ove doze kod štakora, pojedinačno predstavljaju 0,9 i 3,5 puta veću dozu od maksimalne preporučene humane doze (MRHD) valsartana i hidrohlorotiazida na temelju mg/m². Ove doze kod marmozeta, pojedinačno predstavljaju 0,3 i 1,2 puta veću dozu od maksimalne preporučene humane doze (MRHD) valsartana i hidrohlorotiazida na temelju mg/m². (Kalkulacija pretpostavlja oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidrohlorotiazida i bolesnika teškog 60 kg).

Visoke doze kombinacije valsartana i hidrohlorotiazida uzrokovale su pad pokazatelja crvenih krvnih stanica (broj crvenih krvnih stanica, hemoglobin, hematokrit, pri 100 + 31 mg/kg/d kod štakora i 30 + 9 mg/kg/d kod marmozeta). Ove doze kod štakora, pojedinačno predstavljaju 3.0 i 12 puta veću dozu od maksimalne preporučene humane doze (MRHD) valsartana i hidrohlorotiazida na temelju mg/m². Ove doze kod marmozeta, pojedinačno predstavljaju 0,9 i 3,5 puta veću dozu od maksimalne preporučene humane doze (MRHD) valsartana i hidrohlorotiazida na temelju mg/m². (Kalkulacija pretpostavlja oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidrohlorotiazida i bolesnika teškog 60 kg).

Kod marmozeta, opaženo je oštećenje gastrične mukoze (pri 30 + 9 mg/kg/d). U bubregu, kombinacija je također dovela do hiperplazije aferentnih arteriola (pri 600 + 188 mg/kg/d kod štakora, te pri 30 + 9

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

mg/kg/d kod marmozeta). Ove doze kod marmozeta, pojedinačno predstavljaju 18 i 73 puta veću dozu od maksimalne preporučene humane doze (MRHD) valsartana i hidrohlorotiazida na temelju mg/m². (Kalkulacija pretpostavlja oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidrohlorotiazida i bolesnika teškog 60 kg).

Izgleda da su gore navedeni učinci posljedica farmakoloških učinaka visokih doza valsartana (blokada angiotenzinom II-inducirane inhibicije oslobađanja renina, uz stimulaciju stanica koje stvaraju renin) i javljaju se i uz ACE inhibitore. Čini se da ovi nalazi nemaju značaja za primjenu terapijskih doza valsartana kod ljudi.

Kombinacija valsartana i hidrohlorotiazida nije ispitivana na mutagenost, lom kromosoma, ili karcinogenost, zbog toga što nema dokaza interakcije između dvije supstance. Međutim, ti testovi su provedeni posebno s valsartanom i hidrohlorotiazidom, i nisu proizveli nikakve dokaze za mutagenost, lom kromosoma ili karcinogenost.

Kod štakora, toksična doza za majku (600 mg/kg/dan) tokom zadnjih dana gestacije i dojenja dovodi do manjeg preživljavanja, manjeg povećanja težine i zaostajanja u razvoju (rascjep uške i otvoreni ušni kanal) u potomaka (vidjeti točku 4.6). Ove doze kod štakora (600 mg/kg/dan) su oko 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze (MRHD) na temelju mg/m² (kalkulacija pretpostavlja oralnu dozu od 320 mg/dan i bolesnika teškog 60 kg). Slični rezultati bili su opaženi s valsartan/hidrohlorotiazidom kod štakora i zečeva. Iako u dijelu o embrio-fetalnom razvoju (Segment II) studije s valsartan/hidrohlorotiazidom kod štakora i zečeva nije bila evidentirana teratogenost, primijećena je fetotoksičnost povezana s toksičnim djelovanjem na majku.

6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgra

Celuloza, mikrokristalična

Laktoza monohidrat

Magnezij stearat

Karmelozanatrij, umrežena

Povidon

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica

Hipromeloza

Titanijev dioksid, (E171)

Makrogol 4000

Željezov oksid crveni, (E172)

Željezov oksid žuti, (E172) - samo za jačine 80 mg/12,5 mg i 160 mg/25 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijek

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Blistar (PVC/PE/PVDC//Al): 28 filmom obloženih tableta (2 blistera po 14 tableta)

Blistar (PVC/PE/PVDC//Al): 30 filmom obloženih tableta (2 blistera po 15 tableta)

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7.Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

1.3.1	Valsartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	--

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

KRKA tovarna zdravil d.d.,
Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Filmom obložena tableta, 28 x 80 mg/12,5 mg: 04-07.3-2-11081/19 od 16.09.2020.
 Filmom obložena tableta, 28 x 160 mg/12,5 mg: 04-07.3-2-11083/19 od 16.09.2020.
 Filmom obložena tableta, 28 x 160 mg/25 mg: 04-07.3-2-11085/19 od 16.09.2020.
 Filmom obložena tableta, 30 x 80 mg/12,5 mg: 04-07.3-2-11082/19 od 16.09.2020.
 Filmom obložena tableta, 30 x 160 mg/12,5 mg: 04-07.3-2-11084/19 od 16.09.2020.
 Filmom obložena tableta, 30 x 160 mg/25 mg: 04-07.3-2-11086/19 od 16.09.2020.