

## 1. IME ZDRAVILA

Valsartan/hidroklorotiazid Actavis 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis 160 mg/12,5 mg vsebuje 71,94 mg laktoze monohidrata, 0,50 mg lecitina (vsebuje sojino olje) in 0,56 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Valsartan/hidroklorotiazid Actavis 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete: rdeče, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velike 15 x 6 mm, z oznako "V" na eni strani in "H" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Fiksna kombinacija zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis je indicirana pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega z monoterapijo z valsartanom ali hidroklorotiazidom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis 160 mg/12,5 mg je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan. Priporočljivo je titriranje odmerka s posameznima učinkovinama. V vsakem primeru je treba uporabljati titrirano povečevanje posameznih sestavin do naslednjega odmerka, da bi zmanjšali tveganje hipotenzije in drugih neželenih učinkov.

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega s samim valsartanom ali samim hidroklorotiazidom, pride v pošteven neposreden prehod z monoterapije na fiksno kombinacijo, če je to klinično ustrezno. Pogoj za to je upoštevanje priporočljivega zaporedja prilagajanja odmerkov obeh posameznih učinkovin.

Klinični odziv na zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis je treba oceniti po začetku zdravljenja. Če krvni tlak ostane neurejen, je mogoče odmerek povečati s povečevanjem ene ali druge učinkovine do največjega odmerka zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis 320 mg/25 mg.

Antihipertenzivni učinek je izrazito prisoten v 2 tednih.

Pri večini bolnikov so največji učinki opazni v 4 tednih, pri nekaterih bolnikih pa je potrebno 4 - 8 tednov zdravljenja. To je treba upoštevati pri prilagajanju odmerka.

#### Posebne populacije

##### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR)  $\geq 30$  ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis kontraindicirano za bolnike s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in anurijo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Sladkorna bolezen*

Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.3)

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerka valsartana ne sme preseči 80 mg (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka hidroklorotiazida. Zaradi prisotnosti valsartana je zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali z biliarno cirozo in holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

#### *Starejši*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

#### *Pediatrična populacija*

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let.

#### Način uporabe

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, jemati pa ga je treba z vodo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za valsartan, hidroklorotiazid, druga sulfonamidna zdravila, sojino olje, arašidovo olje ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Sočasna uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis z zdravili, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Spremembe elektrolitov v serumu

##### *Valsartan*

Sočasna uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), ni priporočljiva. Koncentracijo kalija je treba kontrolirati, kot je primerno.

##### *Hidroklorotiazid*

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, je opisana hipokaliemija.

Priporočljive so pogoste kontrole kalija v serumu.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, je bilo povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, povečujejo izločanje magnezija v urin; posledica je lahko hipomagneziemija. Tiazidni diuretiki zmanjšajo izločanje kalcija. To lahko povzroči hiperkalcemijo.

Kot pri vsakem bolniku, ki prejema diuretike, je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

#### Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Bolnike, ki dobivajo tiazidne diuretike, vključno s hidroklorotiazidom, je treba spremljati glede kliničnih znakov neravnovesja tekočine in elektrolitov.

Bolnikom s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo (npr. bolnikom, ki dobivajo velike odmerke diuretikov) se lahko po uvedbi terapije z valsartanom/hidroklorotiazidom v redkih primerih pojavi simptomatska hipotenzija. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Actavis.

#### Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali drugimi stanji s stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), so zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze spremljale oligurija in/ali napredujoča azotemija, ali, redko, akutna odpoved ledvic in/ali smrt. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so preživeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis pri bolnikih s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ni raziskana.

Zato ne moremo izključiti, da je zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron tudi uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis lahko povezana z okvaro delovanja ledvic. Zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis ti bolniki ne smejo uporabljati.

#### Stenoza ledvične arterije

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis se ne sme uporabljati za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice, ker se lahko pri takšnih bolnikih zvišata sečnina v krvi in kreatinin v serumu.

#### Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Actavis, ker njihov sistem renin-angiotenzin ni aktiviran.

#### Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija

Tako kot pri vseh drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (HOCM - hypertrophic obstructive cardiomyopathy).

#### Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic, ki imajo  $GFR \geq 30$  ml/min, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Med uporabo zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljivo redno kontrolirati ravni kalija, kreatinina in sečne kisline v serumu. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzinskih receptorjev - vključno z valsartanom - ali zaviralcev ACE z aliskirenom je pri bolnikih z okvaro ledvic ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

#### Presaditev ledvice

Trenutno ni izkušenj z varnostjo kombinacije valsartan/hidroklorotiazid pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri uporabi tiazidov pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost, saj lahko manjše spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov vodijo v hepatično komo.

#### Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, ki je lahko vključeval otekanje grla in glotisa z obstrukcijo dihalne poti in/ali otekanje v obraz, ustnice, žrelo in/ali jezik; pri nekaterih od teh bolnikov je predhodno prišlo do angioedema pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE. Pri

bolnikih, pri katerih pride do angioedema, je treba takoj prekiniti uporabo zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis, pa tudi kasneje ga ne smejo več jemati (glejte poglavje 4.8).

#### Sistemske eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemske eritematozni lupus.

#### Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko spremenijo toleranco za glukozo in povečajo ravni holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje inzulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu ter povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu brez znanih motenj metabolizma kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak obstoječega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

#### Fotosenzibilnost

Med uporabo tiazidnih diuretikov so bile opisane fotosenzibilnostne reakcije (glejte poglavje 4.8). Če se fotosenzibilnostne reakcije pojavijo med zdravljenjem, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Če se izkaže, da je znova treba uporabiti diuretik, je izpostavljene predele priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

#### Nosečnost

Antagonistov receptorjev angiotenzina II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so bili kdaj preobčutljivi na druge antagoniste receptorjev angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so verjetnejše pri bolnikih z alergijo in astmo.

#### Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid in je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje vidne ostrine ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi do trajne izgube vida. Osnovno zdravljenje je čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane previsok, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali na penicilin.

#### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### Intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorpcija glukoze-galaktoze

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Lecitin

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih, preobčutljivih za arašide ali sojo. Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis 160/12,5 vsebuje tudi barvilo sončno rumeno FCF, ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Interakcije, povezane z valsartanom in hidroklorotiazidom

###### Sočasna uporaba ni priporočljiva.

###### *Litij*

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev in s tiazidi, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Ker je ledvični očistek litija zaradi tiazidov zmanjšan se lahko z uporabo zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis toksičnost litija še poveča. Če je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

###### Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

###### *Drugi antihipertenzivi*

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Actavis lahko poveča učinke drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (npr. guanetidinov, metildope, vazodilatatorjev, zaviralcev ACE, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in zaviralcev ponovnega privzema dopamina).

###### *Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Lahko pride do zmanjšane odziva na presorske amine. Klinični pomen tega učinka ni zanesljiv in ni zadosten razlog, da navedenih snovi ne bi uporabljali.

###### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

NSAIDs lahko med sočasno uporabo zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov angiotenzina II in hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis in NSAIDs povzroči poslabšanje delovanja ledvic ter zvišanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

##### Interakcije, povezane z valsartanom

###### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin (RAS) z antagonistami angiotenzinskih receptorjev, z zaviralci ACE ali z aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

###### Sočasna uporaba ni priporočljiva

###### *Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijevi dodatki, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povečajo ravni kalija*

Če je treba v kombinaciji z valsartanom uporabiti zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

###### *Prenašalci*

Podatki iz raziskav in vitro kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampicina, ciklosporina) ali izlivnega prenašalca (npr. ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prekinitvi sočasnega zdravljenja s takimi zdravili je treba temu nameniti ustrezno pozornost.

###### *Brez interakcij*

V študijah medsebojnega delovanja valsartana z zdravili niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z valsartanom in katerokoli od naslednjih snovi: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Digoksin in indometacin imata lahko interakcije s hidroklorotiazidno sestavino zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis (glejte Interakcije, povezane s hidroklorotiazidom).

### Interakcije, povezane s hidroklorotiazidom

#### Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

##### Zdravila, ki vplivajo na nivo kalija v serumu

Hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida se lahko poveča pri sočasni uporabi kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilne kisline ali njenih derivatov.

Če so ta zdravila uporabljena skupaj s kombinacijo hidroklorotiazid-valsartan, je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

##### Zdravila, ki lahko izzovejo torsades de pointes

- Antiaritmiki skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- Antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- Drugi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin iv.)

Zaradi tveganja hipokaliemije je treba hidroklorotiazid uporabljati previdno, če je rabljen hkrati z zdravili, ki lahko izzovejo *torsades de pointes*.

##### Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu

Hiponatriemično delovanje diuretikov se lahko stopnjuje pri sočasni uporabi zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki in podobno. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je priporočena previdnost.

##### Glikozidi digitalisa

Lahko pride do hipokaliemije ali hipomagneziemije, obe sta neželena učinka, ki ju povzročajo tiazidi in povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

##### Kalcijeve soli in vitamin D

Uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, z vitaminom D ali kalcijevimi solmi lahko poveča porast kalcija v serumu. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in kalcijevih soli lahko pri bolnikih s predispozicijo za hiperkalcemijo (na primer pri hiperparatiroidizmu, malignih obolenjih ali zaradi jemanja vitamina D) povzroči hiperkalcemijo zaradi povečane tubulne reabsorpcije kalcija.

##### Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in inzulin)

Tiazidi lahko spremenijo toleranco za glukozo. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila.

Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

##### Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta lahko poveča tveganje hiperglikemije. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

##### Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Potrebna je lahko prilagoditev odmerka urikozuričnih zdravil, kajti hidroklorotiazid lahko poveča vrednosti sečne kisline v serumu. Potrebno bo morda povečanje odmerkov probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča incidenco preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

#### *Antiholinergična zdravila in ostala zdravila, ki vplivajo na želodčno motiliteto*

Antiholinergična sredstva (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa je pričakovano, da prokinetična zdravila, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov.

#### *Amantadin*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje neželenih učinkov amantadina.

#### *Ionske izmenjevalne smole*

Holestiramin oziroma holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, kar lahko vodi v zmanjšane terapevtske učinke tiazidnih diuretikov. Vpliv te interakcije je mogoče omiliti s prilagajanjem odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalnih smol tako, da bolnik vzame hidroklorotiazid najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole ali 4-6 ur po njem.

#### *Citotoksična zdravila*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo ledvično izločanje citotoksičnih zdravil (na primer ciklofosfamida in metotreksata) in povečajo njihove mielosupresivne učinke.

#### *Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurare.

#### *Ciklosporin*

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje hiperurikemije in protinskih zapletov.

#### *Alkohol, barbiturati ali narkotiki*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in substanc, ki prav tako znižujejo krvni tlak (z zaviranjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčnega sistema ali z neposrednim vazodilatatornim delovanjem) lahko stopnjuje ortostatsko hipotenzijo.

#### *Metildopa*

Opisani so posamezni primeri hemolitične anemije pri bolnikih, ki so sočasno dobivali metildopo in hidroklorotiazid.

#### *Karbamazepin*

Bolnikom, ki dobivajo hidroklorotiazid sočasno s karbamazepinom, se lahko pojavi hiponatriemija. Takšne bolnike je zato treba seznaniti z možnostjo hiponatriemičnih reakcij in jih je treba ustrezno kontrolirati.

#### *Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod*

V primeru dehidracije zaradi diuretikov obstaja večje tveganje za akutno odpoved ledvic, zlasti pri velikih odmerkih sredstev z jodom. Bolnike je treba pred uporabo rehidrirati.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

#### Valsartan

Antagonistov receptorjev angiotenzina II ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
--

Epidemiološki izsledki o tveganju teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. O tveganju z antagonisti receptorjev angiotenzina II ni kontroliranih epidemioloških podatkov, vendar lahko s to skupino zdravil obstajajo podobna tveganja. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na

alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da antagonisti receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju povzročijo fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznena osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo.

Dojenčke, katerih matere so jemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba natančno kontrolirati glede hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

#### Hidroklorotiazid

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo, še zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečjem poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

#### Dojenje

O uporabi valsartana med obdobjem dojenja ni podatkov. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko. Zato zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis med dojenjem ni priporočljivo uporabljati. Prednost imajo druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so boljše ugotovljene; to še posebej velja za dojenje novorojenčkov in nedonošenčkov.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

### 4.8 Neželeni učinki

Spodaj so po organskih sistemih navedeni neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih preskušanjih in laboratorijskih izvidih, ki so bili med uporabo kombinacije valsartana in hidroklorotiazida pogostejši kot med uporabo placeba, ter individualno prijavljeni neželeni učinki po začetku trženja. Med zdravljenjem z valsartanom/hidroklorotiazidom se lahko pojavijo tudi neželeni učinki, za katere je znano, da jih povzročata posamezno uporabljeni sestavini sami, pa jih v kliničnih preskušanjih niso opazali.

Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej, upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov z valsartanom/hidroklorotiazidom

##### **Presnovne in prehranske motnje**

občasni

dehidracija

##### **Bolezni živčevja**

zelo redki

omotica

občasni

parestezije

ni znano

sinkopa

##### **Očesne bolezni**

občasni

zamegljen vid

##### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

občasni

tinitus

##### **Žilne bolezni**



občasni	hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
občasni	kašelj
ni znano	nekardiogeni pljučni edem
<b>Bolezni prebavil</b>	
zelo redki	driska
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
občasni	mialgija
zelo redki	artralgija
<b>Bolezni sečil</b>	
ni znano	okvarjeno delovanje ledvic
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
občasni	utrujenost
<b>Preiskave</b>	
ni znano	zvišanje sečne kisline v serumu, zvišanje bilirubina in kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, zvišanje sečnine v krvi, nevtropenija

#### Dodatne informacije o posameznih sestavinah

Neželeni učinki, predhodno opisani pri eni od posameznih učinkovin, so lahko tudi neželeni učinki zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis, tudi če niso bili ugotovljeni med kliničnimi preskušnji ali obdobjem po začetku trženja.

#### Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov z valsartanom

##### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

ni znano

znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita, trombocitopenija

##### **Bolezni imunskega sistema**

ni znano

druge preobčutljivostne/alergijske reakcije, vključno s serumsko boleznijo

##### **Presnovne in prehranske motnje**

ni znano

zvišanje kalija v serumu, hiponatriemija

##### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

občasni

vrtočlavica

##### **Žilne bolezni**

ni znano

vaskulitis

##### **Bolezni prebavil**

občasni

bolečine v trebuhu

##### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

ni znano

zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije

##### **Bolezni kože in podkožja**

ni znano

angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaji, srbenje

##### **Bolezni sečil**

ni znano

odpoved ledvic

#### Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov s hidroklorotiazidom

Hidroklorotiazid je že leta veliko predpisovano zdravilo, pogosto v odmerkih, ki so večji od odmerkov pri uporabi zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis. Med monoterapijo s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so bili opisani naslednji neželeni učinki:

##### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

redki

trombocitopenija, včasih s purpuro

zelo redki

agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga

ni znano

### **Bolezni imunskega sistema**

zelo redki

### **Presnovne in prehranske motnje**

zelo pogosti

pogosti

redki

zelo redki

### **Psihiatrične motnje**

redki

### **Bolezni živčevja**

redki

### **Očesne bolezni**

redki

ni znano

### **Srčne bolezni**

redki

### **Žilne bolezni**

pogosti

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

zelo redki

### **Bolezni prebavil**

pogosti

redki

zelo redki

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

redki

### **Bolezni sečil**

ni znano

### **Bolezni kože in podkožja**

pogosti

redki

zelo redki

ni znano

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

ni znano

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

ni znano

### **Motnje reprodukcije in dojk**

pogosti

aplastična anemija

preobčutljivostne reakcije

hipokaliemija, zvišana koncentracija lipidov v krvi (večinoma pri višjih odmerkih)

hiponatriemija, hipomagneziemija, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija in poslabšanje urejenosti glikemije pri sladkorni bolezni

hipokloremična alkalozna

depresija, motnje spanja

glavobol, omotičnost, parestezija

okvara vida

akutni glavkom zaprtega zakotja

motnje srčnega ritma

posturalna hipotenzija

dihalna stiska, vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom

izguba apetita, blaga navzea in bruhanje, zaprtost, nelagodje v prebavilih, diareja, pankreatitis

intrahepatična holestaza ali zlatenica

okvara ledvic, akutna ledvična odpoved

urtikarija in druge vrste izpuščaja

fotosenzibilizacija

nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza, kožnemu eritematoznemu lupusu podobne reakcije, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa

multiformni eritem

zvišana telesna temperatura, astenija

mišični spazem

impotenca

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo; možne posledice so poslabšanje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok. Poleg tega se lahko zaradi prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida pojavijo naslednji simptomi in znaki: navzea, zaspanost, hipovolemija in elektrolitske motnje, povezane z motnjami srčnega ritma in mišični spazmi.

### Zdravljenje

Terapevtski ukrepi so odvisni od časa zaužitja ter vrste in izrazitosti simptomov; najpomembnejša je stabilizacija cirkulacijskega stanja.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro zagotoviti dodajanje soli in tekočine.

Valsartana zaradi njegove močne vezave v plazmi ni mogoče odstraniti s hemodializo, mogoče pa je z dializo odstraniti hidroklorotiazid.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, valsartan in diuretiki. Oznaka ATC: C09DA03.

#### Valsartan/hidroklorotiazid

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje hidroklorotiazida 12,5 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali značilno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg), kot s 25 mg hidroklorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega se na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg odzval (krvni tlak < 140/90 ali znižanje sistoličnega krvnega tlaka  $\geq$  20 mmHg ali znižanje diastoličnega krvnega tlaka  $\geq$  10 mmHg) značilno večji delež (50 %) bolnikov kakor na 25 mg hidroklorotiazida (25 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 160 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali značilno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka s kombinacijo valsartana/hidroklorotiazida 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in s kombinacijo 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) kakor s 160 mg valsartana (8,7/8,8 mmHg). Statistično značilnost je dosegla tudi razlika v znižanju krvnega tlaka med odmerkoma 160/25 mg in 160/12,5 mg. Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg oz. 160/12,5 mg odzval (diastolični krvni tlak < 90 mmHg ali znižanje  $\geq$  10 mmHg) značilno večji delež (68 % oz. 62 %) bolnikov kakor na 160 mg valsartana (49 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so različne odmerke kombinacije valsartan/hidroklorotiazid primerjali z uporabo posameznih učinkovin, so opažali značilno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) kot s placebom (1,9/4,1 mmHg) ter ustreznimi monoterapijami, tj. 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidroklorotiazida (12,7/9,3 mmHg) in 160 mg valsartana (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg oz. 160/12,5 mg odzval (diastolični krvni tlak < 90 mmHg ali znižanje  $\geq$  10 mmHg) značilno večji delež (81 % oz. 76 %) v primerjavi s placebom (29 %) ter ustrezne monoterapije, tj. 12,5 mg hidroklorotiazida (41 %), 25 mg hidroklorotiazida (54 %) in 160 mg valsartana (59 %).

V kontroliranih kliničnih študijah kombinacije valsartana in hidroklorotiazida se je pojavilo od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracije kalija v serumu. Znižanje kalija v serumu je bilo pogostejše pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg hidroklorotiazida, kot pri tistih, ki so ga dobivali 12,5 mg. V kontroliranih kliničnih preskušanjih kombinacije valsartan/hidroklorotiazid je vpliv valsartana na zadrževanje kalija ublažil učinek hidroklorotiazida na znižanje kalija.

Ugodni učinki kombinacije valsartana in hidroklorotiazida na kardiovaskularno umrljivost in obolevnost za zdaj niso znani.

Epidemiološke študije so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti.

### Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II (Ang II). Selektivno deluje na podvrsto receptorjev AT<sub>1</sub>, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Povečane ravni angiotenzina II po zavrtju receptorjev AT<sub>1</sub> z valsartanom lahko stimulira nezavrtre receptorje AT<sub>2</sub>; ti, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT<sub>1</sub>. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT<sub>1</sub>, njegova afiniteta za receptorje AT<sub>1</sub> pa je veliko (približno 20.000-krat) večja kot za receptorje AT<sub>2</sub>. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge hormonske receptorje ali ionske kanalčke, pomembne za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne vplivajo na ACE in ne potencirajo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila incidenca suhega kašlja med prejemniki valsartana značilno manjša kot pri prejemnikih zaviralca ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi,  $p < 0,05$ ). V kliničnem preskušanju pri bolnikih s suhim kašljem v anamnezi med terapijo z zaviralcem ACE, se je kašelj pojavil pri 19,5 % uporabnikov valsartana, 19,0 % uporabnikov tiazidnega diuretika in 68,5 % uporabnikov zaviralca ACE ( $p < 0,05$ ).

Bolnikom s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po uporabi enega peroralnega odmerka, največje znižanje krvnega tlaka pa je doseženo v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med ponavljajočo se uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Nenadni prekinitvi valsartana niso sledili preobratna hipertenzija ali drugi neželeni klinični učinki. Ugotovljeno je, da valsartan hipertenzivnim bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo zmanjša izločanje albumina v urinu. Študija MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) je ocenila zmanjšanje izločanja albumina v urinu z valsartanom (80–160 mg enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (5–10 mg enkrat na dan) pri 332 sladkornih bolnikih tipa 2 (povprečna starost: 58 let, 265 moških) z mikroalbuminurijo (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ , amlodipin: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), normalnim ali visokim krvnim tlakom in ohranjenim delovanjem ledvic (kreatinin v krvi  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Po 24 tednih se je izločanje albumina v urinu z valsartanom zmanjšalo za 42 % (–24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 95 % IZ: –40,4 do –19,1) in z amlodipinom za približno 3 % (–1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 95 % IZ: –5,6 do 14,9) ( $p < 0,001$ ), kljub podobnemu deležu znižanja krvnega tlaka v obeh skupinah. Študija DROP (*Diovan Reduction of Proteinuria*) je dodatno raziskala učinkovitost valsartana za zmanjšanje izločanja albumina v urinu pri 391 hipertenzivnih bolnikih (krvni tlak = 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2, albuminurijo (povprečje = 102  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 20–700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) in ohranjenim delovanjem ledvic (povprečni kreatinin v serumu = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Bolniki so bili randomizirani na enega od 3 odmerkov valsartana (160, 320 in 640 mg enkrat na dan) in zdravljeni 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina v urinu pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih so ugotovili značilno odstotno zmanjšanje izločanja albumina v urinu za 36 % od izhodišča s 160 mg valsartana (95 % IZ: od 22 do 47 %) in za 44 % s 320 mg valsartana (95 % IZ: od 31 do 54 %). Ugotovitev je, da valsartan v odmerku od 160 do 320 mg klinično pomembno zmanjša izločanje albumina v urinu pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

### Hidroklorotiazid

Tiazidni diuretiki delujejo predvsem v distalnih zviti tubulih ledvic. Primarno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zavrtje transporta NaCl v distalnih zviti tubulih je visokoafiniteten receptor v ledvični skorji. Tiazidi delujejo z zavrtjem Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> simporterja, morda s kompeticijo za mesto Cl<sup>-</sup>, in tako vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s tem diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme; posledica je povečanje aktivnosti renina v plazmi, izločanja aldosterona in izgubljanja kalija v urinu in znižanje kalija v serumu. Povezavo renin-aldosteron posreduje angiotenzin II, zato je znižanje kalija v serumu med sočasno uporabo valsartana manj izrazito kot med monoterapijo s hidroklorotiazidom.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska uporabnost hidroklorotiazida se med sočasno uporabo z valsartanom zmanjša za približno 30 %. Sočasna uporaba hidroklorotiazida nima izrazitega vpliva na kinetiko valsartana. To opaženo medsebojno delovanje ne vpliva na kombinirano uporabo valsartana in hidroklorotiazida. Kontrolirana klinična preskušanja so namreč s to kombinacijo pokazala nedvomen antihipertenzivni učinek, večji, kot je dosežen z eno ali drugo posamezno uporabljeno učinkovino, ali s placebom.

### Valsartan

#### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za približno 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C<sub>max</sub>) za približno 50 %, vendar je od približno 8. ure po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC pa ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je mogoče valsartan dajati s hrano ali brez nje.

#### *Porazdelitev*

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi približno 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94–97 %), predvsem na albumin v serumu.

#### *Biotransformacija*

Biotransformacija valsartana ni velika, saj se le približno 20 % odmerka pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

#### *Izločanje*

Valsartan ima multieksponentno kinetiko upadanja (t<sub>1/2α</sub> < 1 uro in t<sub>1/2β</sub> približno 9 ur). Valsartan se izloči predvsem v blatu (približno 83 % odmerka) in urinu (približno 13 % odmerka), v glavnem kot

nespremenjeno zdravilo. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je 6 ur.

### Hidroklorotiazid

#### *Absorpcija*

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra ( $t_{max}$  je približno 2 uri). Večanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno z odmerkom v terapevtskem območju. Učinek hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega sploh pride, ima le majhen kliničen pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

#### *Porazdelitev*

Navidezni volumen porazdelitve je 4–8 l/kg.

Hidroklorotiazid v obtoku je vezan na beljakovine v serumu (40–70 %), predvsem na serumski albumin. Hidroklorotiazid se tudi kopiči v eritrocitih v približno 3 krat večji koncentraciji kot v plazmi.

#### *Izločanje*

Hidroklorotiazid se večinoma izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se iz plazme izloči s povprečnim razpolovnim časom 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratni uporabi ne spremeni, kopičenje pa je ob uporabi enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka hidroklorotiazida se izloči v urinu kot nespremenjena spojina. Ledvični očistek obsega pasivno filtracijo in aktivno sekrecijo v ledvične tubule.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

V primerjavi z mladimi preiskovanci so pri nekaterih starejših opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu, vendar se ni izkazalo, da bi to imelo kakšen kliničen pomen.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida pri zdravih in hipertenzivnih starejših osebah manjši kot pri mladih zdravih prostovoljcih.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) od 30 do 70 ml/min med uporabo priporočljivega odmerka zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis odmerka ni treba prilagoditi.

O uporabi zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Actavis pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in bolnikih na dializi ni podatkov. Valsartan je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se zato z dializo ne odstrani. Hidroklorotiazid pa se z dializo odstrani.

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je povprečna najvišja koncentracija hidroklorotiazida zvišana, AUC povečana, hitrost izločanja urina pa zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara jeter*

V farmakokinetičnem preskušanju pri bolnikih z blago ( $n = 6$ ) do zmerno ( $n = 5$ ) motenim delovanjem jeter je bila izpostavljenost valsartanu približno 2-krat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Podatkov o uporabi valsartana pri bolnikih s hudo motenim delovanjem jeter ni (glejte poglavje 4.3). Bolezen jeter nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Potencialno toksičnost kombinacije valsartan – hidroklorotiazid po peroralni uporabi so raziskali pri podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do šest mesecev. Ugotovili niso ničesar, kar bi izključevalo uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku.

Spremembe, ki jih je kombinacija povzročila v študijah kronične toksičnosti, so najverjetneje posledica valsartana. Toksikološki ciljni organ so bile ledvice, reakcija pa je bila pri marmozetkah izrazitejša kot pri podganah. Kombinacija je povzročila okvaro ledvic (nefropatijo s tubularno bazofilijo, zvišanje sečnine in kreatinina v plazmi, zvišanje kalija v serumu, povečanje količine urina in elektrolitov v urinu od 30 mg/kg/dan valsartana + 9 mg/kg/dan hidroklorotiazida pri podganah ter 10 + 3 mg/kg/dan pri marmozetkah). Okvaro je verjetno povzročila s spremenjeno ledvično hemodinamiko. Ta odmerka pri podganah pomenita 0,9- oz. 3,5-kratni največji priporočljivi odmerek za človeka valsartana oz. hidroklorotiazida na podlagi mg/m<sup>2</sup>. Ta odmerka pri marmozetkah pomenita 0,3- oz. 1,2-kratni največji priporočljivi odmerek za človeka valsartana oz. hidroklorotiazida na podlagi mg/m<sup>2</sup> (izračuni predpostavljajo peroralen odmerek 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in bolnika s telesno maso 60 kg).

Veliki odmerki kombinacije valsartana in hidroklorotiazida so povzročili zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita od 100 + 31 mg/kg/dan pri podganah in 30 + 9 mg/kg/dan pri marmozetkah). Ta odmerka pri podganah pomenita 3,0- oz. 12-kratni največji priporočljivi odmerek za človeka valsartana oz. hidroklorotiazida na podlagi mg/m<sup>2</sup>. Ta odmerka pri marmozetkah pomenita 0,9- oz. 3,5-kratni največji priporočljivi odmerek za človeka valsartana oz. hidroklorotiazida na podlagi mg/m<sup>2</sup> (izračuni predpostavljajo peroralen odmerek 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in bolnika s telesno maso 60 kg).

Pri marmozetkah so opazili okvaro želodčne sluznice (od 30 + 9 mg/kg/dan). Kombinacija je v ledvicah povzročila tudi hiperplazijo aferentnih arteriol (pri 600 + 188 mg/kg/dan pri podganah in od 30 + 9 mg/kg/dan pri marmozetkah). Ta odmerka pri marmozetkah pomenita 0,9- oz. 3,5-kratni največji priporočljivi odmerek za človeka valsartana oz. hidroklorotiazida na podlagi mg/m<sup>2</sup>. Ta odmerka pri podganah pomenita 18- oz. 73-kratni največji priporočljivi odmerek za človeka valsartana oz. hidroklorotiazida na podlagi mg/m<sup>2</sup> (izračuni predpostavljajo peroralen odmerek 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in bolnika s telesno maso 60 kg).

Kaže, da so omenjeni učinki posledica farmakoloških učinkov velikih odmerkov valsartana (preprečevanju zavriranja sproščanja renina, ki ga povzroča angiotenzin II, in stimulaciji celic, v katerih nastaja renin); pojavljajo se tudi pri zaviralcih ACE. Kaže, da ti izsledki niso pomembni za uporabo terapevtskih odmerkov valsartana pri človeku.

Kombinacije valsartana in hidroklorotiazida niso testirali glede mutagenosti, kromosomskih prelomov ali kancerogenosti, ker ni znakov za interakcije med tema dvema snovema. So pa te teste opravili ločeno za valsartan in hidroklorotiazid in pokazali niso nobenih znakov mutagenosti, kromosomskih prelomov ali kancerogenosti.

Pri podganah so maternalni toksični odmerki valsartana (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh gestacije in laktacije povzročili manjše preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnen razvoj (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) pri mladičih (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki (600 mg/kg/dan) so pri podganah približno 18-kratnik največjega priporočljivega odmerka za človeka na podlagi mg/m<sup>2</sup> (izračuni predpostavljajo peroralen odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika). Podobne izsledke so ugotovili s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid pri podganah in kuncih. V študijah embrio-fetalnega razvoja (segment II) s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid pri podganah in kuncih niso ugotovili teratogenih učinkov, opazali pa so fetotoksične učinke, povezane z maternalno toksičnostjo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
premreženi natrijev karmelozat  
povidon K29-32  
smukec

magnezijev stearat  
brezvodni, koloidni silicijev dioksid

*Filmska obloga*  
polivinilalkohol  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
lecitin (vsebuje sojino olje) (E322)  
rdeči železov oksid (E172)  
sončno rumeno FCF (E110)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Pretisni omot: 30 mesecev  
Vsebnik za tablete: 3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omot:  
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik za tablete:  
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/Al:  
7, 14, 28, 30, 56, 98 in 280 tablet.

Vsebnik za tablete iz PE:  
7, 14, 28, 30, 56, 98 in 280 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76–78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01604/015-025



**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22.09.2010

Datum zadnjega podaljšanja : 25.07.2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

02.01.2015