

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Valsaden 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100,70 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so roza barve, ovalne, izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Valsaden s fiksno kombinacijo je indicirano za bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valsaden 320 mg/12,5 mg je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan. Priporočeno je prilagajanje odmerkov posameznih učinkovin zdravila. Pri povečanju odmerka posamezne učinkovine je treba vsakega bolnika spremljati, da ne bi prišlo do hipotenzije in drugih neželenih učinkov.

Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom, velja razmisliti o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo, kadar je to klinično primerno. Pri tem je treba upoštevati priporočeno zaporedje zviševanja odmerka posamezne učinkovine.

Po uvedbi zdravljenja je treba oceniti klinični odziv na zdravilo Valsaden. V primeru, da krvni tlak še vedno ni urejen, je mogoče zvišati odmerek z zviševanjem odmerka ene ali druge učinkovine zdravila do najvišjega odmerka zdravila Valsaden 320 mg/25 mg.

Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih.

Pri večini bolnikov opazajo največji učinek v 4 tednih, pri nekaterih bolnikih pa je za to lahko potrebnih 4-8 tednov zdravljenja, kar je treba upoštevati v obdobju prilagajanja odmerkov.

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Način uporabe

Bolniki lahko zdravilo Valsaden jemljejo skupaj s hrano ali brez nje. Tableto naj pogoltnejo z zadostno količino vode.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Valsaden kontraindicirano za bolnike s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in z anurijo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

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

Starejši

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Valsaden otrokom in mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let, ni priporočljivo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, druga sulfonamidna zdravila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Sočasna uporaba zdravila Valsaden in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremembe serumskih elektrolitov

Valsartan

Sočasno jemanje kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin itn.), ni priporočeno. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Ob zdravljenju s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o hipokaliemiji. Priporočljivo je pogosto spremljati koncentracije kalija v serumu.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, je bilo povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo.

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 2 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, povečujejo izločanje magnezija s sečem, kar lahko pripelje do hipomagneziemije.

Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija, kar lahko pripelje do hiperkalcemije.

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

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali s hipovolemijo

Bolnike, ki jemljejo tiazidne diuretike, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, je treba nadzorovati glede kliničnih znakov elektrolitskega ali tekočinskega neravnovesja.

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki prejemajo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z zdravilom Valsaden pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valsaden odpraviti.

Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali z drugimi boleznimi s spodbujenim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali smrtjo. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so preživeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Uporaba zdravila Valsaden pri bolnikih s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ni dognana.

Iz tega razloga ni mogoče izključiti, da bi bila zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron tudi uporaba zdravila Valsaden povezana z motenim delovanjem ledvic. Ti bolniki ne smejo uporabljati zdravila Valsaden.

Stenoza ledvične arterije

Bolniki z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice za zdravljenje hipertenzije ne smejo uporabljati zdravila Valsaden, saj pri njih lahko pride do zvišanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Valsaden, ker njihov renin-angiotenzin-aldosteronski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija

Kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna pozornost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy* - HOCM).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvaro ledvic z očistkom kreatinina ≥ 30 ml/min prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, ki se zdravijo z zdravilom Valsaden, se priporoča redno spremljanje serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline.

Presaditev ledvic

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi zdravila Valsaden pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jetrnega delovanja brez holestaze je treba zdravilo Valsaden 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 hepaticno 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 Valsaden, pa tudi kasneje ga ne smejo več jemati (glejte poglavje 4.8).

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in povečajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo včasih moramo prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. Tiazidi lahko zmanjšujejo izločanje kalcija z urinom in povzročajo občasno rahlo povečanje serumske koncentracije kalcija brez znanih motenj metabolizma kalcija. Znatna hiperkalcemija je lahko znak že prej prisotnega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti 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 preobčutljivi za druge antagoniste angiotenzina II. Pri bolnikih z alergijami in astmo obstaja večja verjetnost, da bo prišlo do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Hidroklorotiazid je sulfonamid in je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. 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 z zaprtim zakotjem lahko vodi do trajne izgube vida. Osnovno zdravljenje je čim hitreje prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane previsok, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali na penicilin.

Dvojna blokada 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.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazaloceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Valsaden ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Zdravilo Valsaden vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije v zvezi z valsartanom in s hidroklorotiazidom

Sočasno jemanje ni priporočeno

Litij

Pri sočasnem jemanju litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonistami angiotenzinskih

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 5 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

receptorjev II ali tiazidi, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Ker tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija, lahko zdravilo Valsaden predvidoma poveča toksičnost litija. Če se izkaže, da je sočasno jemanje obeh zdravil nujno, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Sočasno jemanje, pri katerem je potrebna previdnost

Drugi antihipertenzivi

Zdravilo Valsaden lahko poveča učinek drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (na primer gvanelidina, metildope, vazodilatatorjev, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in zaviralcev ponovnega privzema dopamina).

Presorski amini (na primer 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, z acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs)

Sočasno jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasno jemanje zdravila Valsaden in nesteroidnih protivnetnih zdravil poslabša delovanje ledvic in poveča koncentracijo kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena spremljanje ledvične funkcije in zadosten vnos tekočin.

Interakcije v zvezi z valsartanom

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin aldosteron (RAAS) z antagonisti 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 pogostnostjo 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).

Sočasno jemanje ni priporočeno

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi nadomestki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Če je ocenjeno, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, potrebno jemati v kombinaciji z valsartanom, je priporočeno spremljanje koncentracije 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

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katerokoli od naslednjih učinkovin: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin,

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 6 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid. Z digoksinom in indometacinom bi lahko prišlo do interakcij s hidroklorotiazidno sestavino zdravila Valsaden (glejte interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom).

Interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom

Sočasno jemanje, pri katerem je potrebna previdnost

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

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

Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazid-valsartan, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je potrebna previdnost pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in zdravil, ki lahko sprožijo torsades de pointes, zlasti pri sočasni uporabi antiaritmikov skupin Ia in III ter nekaterih antipsihotikov.

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

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije 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 (peroralne oblike in insulin)

Tiazidi lahko spremenijo toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnih zdravil.

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

Antagonisti receptorjev beta in diazoksid

Sočasno jemanje antagonistov receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)

Ker hidroklorotiazid lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba povečati odmerjanje probenecida ali sulfipirazona. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 7 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Antiholinergična sredstva in ostala zdravila, ki vplivajo na želodčno motiliteto

Antiholinergična sredstva (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih in njim podobnih 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 za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

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 izločanje citotoksičnih zdravil (na primer ciklofosamid, metotreksat) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (na primer tubokurarin)

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

Ciklosporin

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.

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

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli metildopo in hidroklorotiazid, so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Jodirana kontrastna sredstva

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi velikih odmerkov jodiranih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. 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 izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje. Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne. Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko. Iz teh razlogov uporaba zdravila Valsaden med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Raziskave o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso bile narejene. Upoštevati pa je treba, da se med zdravljenjem hipertenzije občasno lahko pojavita omotičnost in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj so navedeni in po organskih sistemih razvrščeni neželeni učinki zdravila, ki so jih opisovali v kliničnih študijah, in laboratorijski izvidi, ki so se pojavljali pogosteje pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v primerjavi z uporabo placeba, ter neželeni učinki na podlagi posameznih poročil iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Pri zdravljenju s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid lahko pride tudi do neželenih dogodkov, ki so znani pri uporabi vsake posamezne učinkovine, a jih niso opažali v kliničnih študijah.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: 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 ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 9 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 1. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana/hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje

občasni dehidracija

Bolezni živčevja

zelo redki omotičnost

občasni parestezija

pogostnost neznana sinkopa

Očesne bolezni

občasni zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni tinitus

Žilne bolezni

občasni hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni kašelj

pogostnost neznana nekardiogeni pljučni edem

Bolezni prebavil

zelo redki diareja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni mialgija

zelo redki artralgija

Bolezni sečil

pogostnost neznana okvarjeno delovanje ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni utrujenost

Preiskave

pogostnost neznana zvišana koncentracija sečne kisline v serumu, zvišana koncentracija bilirubina v serumu, zvišana koncentracija kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, zvišana koncentracija sečninskega dušika v krvi, nevtropenija

Drugi podatki o posameznih sestavinah zdravila

Drugi neželeni dogodki, ki so jih opisovali pri vsaki posamezni učinkovini, bi lahko bili neželeni učinki tudi pri uporabi zdravila Valsaden, čeprav jih niso opazali v kliničnih študijah ali v času po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 2. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogostnost neznana znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

pogostnost neznana druge preobčutljivostne/alergijske reakcije, vključno s serumsko boleznijo

Presnovne in prehranske motnje

pogostnost neznana zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti vrtoglavica

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 10 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Žilne bolezni

pogostnost neznana

vaskulitis

Bolezni prebavil

pogosti

bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogostnost neznana

zvišane vrednosti testov jetrne funkcije

Bolezni kože in podkožja

pogostnost neznana

angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje

Bolezni sečil

pogostnost neznana

ledvična odpoved

Preglednica 3. Pogostnosti neželenih učinkov hidroklorotiazida

Hidroklorotiazid že več let široko predpisujejo, pogosto v odmerkih, ki so večji od odmerkov pri uporabi zdravila Valsaden. Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

pogostnost neznana

nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki

trombocitopenija, včasih s purpuro

zelo redki

agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga

pogostnost neznana

aplastična anemija

Bolezni imunskega sistema

zelo redki

preobčutljivostne reakcije

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti

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

pogosti

hiponatriemija, hipomagneziemija,

redki

hiperurikemija

hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija in poslabšanje urejenosti glikemije pri sladkorni bolezni

zelo redki

hipokloremična alkaloza

Psihiatrične motnje

redki

depresija, motnje spanja

Bolezni živčevja

redki

glavobol, omotičnost, parestezija

Očesne bolezni

redki

okvara vida

pogostnost neznana

odstop žilnice, akutni glavkom z zaprtim zakotjem

Srčne bolezni

redki

srčne aritmije

Žilne bolezni

pogosti

ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zelo redki

dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

pogosti

izguba apetita, blaga navzea in bruhanje

redki

obstipacija, bolečine v trebuhu, diareja

zelo redki

vnetje trebušne slinavke

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki

intrahepatična holestaza ali ikterus

Bolezni sečil

pogostnost neznana

okvara ledvic, akutna ledvična odpoved

Bolezni kože in podkožja

pogosti

urtikarija in druge vrste izpuščajev

redki

fotosenzitivnost

zelo redki

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

pogostnost neznana

multiformni eritem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogostnost neznana

zvišana telesna temperatura, astenija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogostnost neznana

mišični spazem

Motnje reprodukcije in dojk

pogosti

impotenca

¹ Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok. Poleg tega lahko pri prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida pride do naslednjih znakov in simptomov: do navzee, somnolence, hipovolemije in do elektrolitskega neravnovesja, povezanega s srčnimi aritmijami in mišičnimi spazmi.

Zdravljenje

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 12 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov; pri čemer je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka. Če pride do hipotenzije, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro nadomestiti elektrolite in tekočino.

Valsartana ne moremo odstraniti s hemodializo, ker je močno vezan v plazmi. Lahko pa s hemodializo odstranimo hidroklorotiazid.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Valsartan/hidroklorotiazid

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 320 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) in valsartan/ hidroklorotiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Tudi razlika znižanja sistoličnega krvnega tlaka med uporabo odmerkov 320/25 mg in 320/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (75 %) in 320/12,5 mg (69 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 320 mg (53 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/ hidroklorotiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) in 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (7,0/5,9 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) ali z valsartanom 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 320/25 mg (85 %) in 320/12,5 mg (83 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (45 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (60 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (66 %) ali samo valsartan 320 mg (69 %).

V kontroliranih kliničnih študijah s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je prišlo do odmerka odvisnih znižanj koncentracij kalija v serumu. Do znižanja koncentracije kalija v serumu je prišlo bolj pogosto pri bolnikih, ki so jemali 25 mg hidroklorotiazida, kot pri tistih, ki so jemali 12,5 mg hidroklorotiazida. V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid je valsartan, ki varčuje s kalijem, ublažil zniževanje koncentracije kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid.

Ugodni učinki valsartana v kombinaciji s hidroklorotiazidom na kardiovaskularno umrljivost in obolevnost zaenkrat niso znani.

Rezultati epidemioloških študij kažejo, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjšuje tveganje za kardiovaskularne bolezni in smrt.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 13 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrite receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni 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 delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Do največjega znižanja krvnega tlaka po večkratnem odmerjanju pride pri kateremkoli odmerku v 2-4 tednih in to znižanje se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja valsartana ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urin. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 µg/min; v skupini z amlodipinom: 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % (-24,2 µg/min; 95 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7 µg/min; 95 % IZ: -5,6 do 14,9) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah. V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 20-700 µg/min) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da je 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Ostalo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 14 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 opažali 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

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu. Povezavo med reninom in aldosteronom predstavlja angiotenzin II, zato je pri sočasni uporabi valsartana znižanje koncentracije kalija v serumu manj izraženo kot pri monoterapiji s hidroklorotiazidom.

Nemelanomski kožni rak:

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 15 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska biološka uporabnost hidroklorotiazida je pri sočasni uporabi valsartana manjša za približno 30 %. Sočasna uporaba hidroklorotiazida ne vpliva bistveno na kinetične lastnosti valsartana.

Navedeno medsebojno delovanje na noben način ne vpliva na kombinirano uporabo valsartana in hidroklorotiazida, saj so rezultati kontroliranih kliničnih študij pokazali jasen antihipertenzivni učinek, ki je večji kot pri uporabi vsake posamezne učinkovine posebej ali pri jemanju placeba.

Valsartan

Absorpcija

Po peroralni uporabi samo valsartana doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa 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 valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu okrog 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.

Biotransformacija

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče presteči v obliki metabolitov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. 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} 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.

V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega 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

PI_Text052625_3	- Updated:	Page 16 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odmerka hidroklorotiazida se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu kot pri mlajših osebah, vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je v primerjavi z mladimi zdravimi prostovoljci sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših osebah.

Ledvična okvara

Bolnikom s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 30-70 ml/min, ki jemljejo zdravilo v skladu s priporočenim odmerjanjem, prilagajanje odmerka ni potrebno.

O uporabi zdravila Valsaden pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in pri bolnikih na dializi ni podatkov. Valsartan se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti, lahko pa z dializo odstranimo hidroklorotiazid.

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).

Jetrna okvara

V farmakokinetični raziskavi so pri bolnikih z blago (n = 6) do zmerno (n = 5) okvaro jetrnega delovanja ugotovili približno dvakrat večjo izpostavljenost valsartanu kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Razpoložljivih podatkov o uporabi valsartana pri bolnikih s hudo okvaro jetrnega delovanja ni (glejte poglavje 4.3). Bolezen jeter ne vpliva pomembno na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Potencialno peroralno toksičnost kombinacije valsartana in hidroklorotiazida so preizkušali na podganah in marmozetkah v raziskavah, ki so trajale do 6 mesecev. Ugotovili niso ničesar, kar bi govorilo proti uporabi terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

Spremembe, ki so jih ugotovili v dolgotrajnih raziskavah toksičnosti kombinacije, je najverjetneje povzročilo farmakološko delovanje valsartana. Toksikološki ciljni organ so bile ledvice, pri čemer je bila reakcija bolj izrazita pri marmozetkah kot pri podganah. Uporaba kombinacije je povzročila okvaro ledvic (nefropatijo s tubulno bazofilijo, zvišane koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi ter kalija v serumu, povečan volumen urina in povečano količino elektrolitov v urinu pri odmerkih 30 mg/kg/dan valsartana in 9 mg/kg/dan hidroklorotiazida pri podganah in pri 10 mg/kg/dan valsartana in 3 mg/kg/dan hidroklorotiazida pri marmozetkah), verjetno zaradi spremenjene ledvične hemodinamike. Pri podganah ti odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,3 oziroma 1,2-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Uporaba velikih odmerkov kombinacije valsartan/hidroklorotiazid je povzročila zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (koncentracij eritrocitov, hemoglobina in hematokrita pri odmerkih 100 + 31 mg/kg/dan pri podganah in pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan pri marmozetkah). Pri podganah ti odmerki predstavljajo 3,0 oziroma 12-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

Pri marmozetkah so opažali poškodbe želodčne sluznice (pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan). Uporaba kombinacije je povzročila tudi hiperplazijo aferentnih arteriol v ledvicah (pri podganah pri odmerkih 600 + 188 mg/kg/dan, pri marmozetkah pa pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan). Pri marmozetkah ti odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². Pri podganah pa ti odmerki predstavljajo 18 oziroma 73-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

Zgoraj opisane učinke pripisujejo farmakološkemu delovanju velikih odmerkov valsartana (preprečevanju zaviranja sproščanja renina, ki ga povzroča angiotenzin II, in stimulaciji celic, v katerih nastaja renin). Do teh učinkov prihaja tudi pri uporabi zaviralcev ACE. Kaže, da ti izsledki nimajo nobenega pomena za uporabo terapevtskih odmerkov valsartana pri ljudeh.

Kombinacije valsartan - hidroklorotiazid niso testirali glede mutagenosti, povzročanja lomljenja kromosomov ali karcinogenosti, ker ni bilo nobenih znakov za interakcije med obema učinkovinama. Vendar pa so te teste opravili ločeno z valsartanom in s hidroklorotiazidom in pri tem niso opažali nobenih znakov mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti za valsartan in nobenih znakov mutagenosti ali lomljenja kromosomov za hidroklorotiazid. Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika). Podobne izsledke so opažali pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid pri podganah in kuncih. V študijah embriofetalnega razvoja (segmenta II) pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid na podganah in kuncih niso zasledili teratogenosti, opažali pa so toksično delovanje na plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

magnezijev stearat (E470b)

premreženi natrijev karmelozat (E468)

povidon

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 4000

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 98 filmsko obloženih tablet (7 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/08/01598/013; škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu)

H/08/01598/025; škatla s 30 tabletami (2 x 15 tablet v pretisnem omotu)

H/08/01598/014; škatla z 84 tabletami (6 x 14 tablet v pretisnem omotu)

H/08/01598/026; škatla z 90 tabletami (6 x 15 tablet v pretisnem omotu)

H/08/01598/015; škatla z 98 tabletami (7 x 14 tablet v pretisnem omotu)

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 4. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 3. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 12. 2023