

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valsartan/hidroklorotiazid Teva 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Valsartan/hidroklorotiazid Teva 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Samo jakost 320 mg/12,5 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,03 mg barvila alurno rdeče AC (E129)

Samo jakost 320 mg/25 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,01 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Valsartan/hidroklorotiazid Teva 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, filmsko obložena, okrogla tableta s premerom približno 12 mm in z vtisnjenim napisom »93« na eni in »7650« na drugi strani.

Valsartan/hidroklorotiazid Teva 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rumena, filmsko obložena, okrogla tableta s premerom približno 12 mm in z vtisnjenim napisom »93« na eni in »7651« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Fiksna kombinacija odmerkov zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva je indicirana za bolnike, pri katerih ni mogoče ustrezno nadzorovati krvnega tlaka s samostojnim zdravljenjem z valsartanom ali hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva je ena filmsko obložena tableta 320 mg/12,5 mg ali 320 mg/25 mg enkrat dnevno. Priporočeno je individualno prilagajanje odmerka posameznih učinkovin. V vsakem primeru je treba postopno povečevati količino posameznih komponent do naslednjega odmerka, tako da se zmanjša tveganje za hipotenzijo in druge neželene učinke.

Ko je to klinično ustrezno, je treba razmisliti o možnosti neposrednega prehoda s samostojnega zdravljenja na stalno kombinacijo pri bolnikih, pri katerih ni mogoče ustrezno nadzorovati krvnega tlaka s samostojnim zdravljenjem z valsartanom ali hidroklorotiazidom, pod pogojem, da se postopno

povečujejo odmerki posameznih komponent.

Po uvedbi zdravljenja je treba oceniti klinični odziv na zdravljenje z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Teva. Če krvni tlak še vedno ni pod nadzorom, se lahko odmerek povečuje s stopnjevanjem odmerka ene od komponent, in sicer do največjega odmerka zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva, ki je 320 mg/25 mg.

Učinek zniževanja krvnega tlaka se skoraj v celoti razvije v 2 tednih. Pri večini bolnikov je največji učinek opazen v 4 tednih, vendar bo pri nekaterih bolnikih morda potrebno 4- do 8-tedensko zdravljenje. To je treba upoštevati pri povečevanju odmerkov.

Valsartan/hidroklorotiazid Teva 320 mg/25 mg: Če po 8 tednih zdravljenja z odmerkom 320 mg/25 mg zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva ni opaziti pomembnega dodatnega učinka, je treba razmisliti o zdravljenju z dodatnim ali nadomestnim antihipertenzivom (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Teva se lahko jemlje s hrano ali brez nje; tablete je treba vzeti z vodo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) ni treba prilagoditi odmerka. Ker zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Teva vsebuje hidroklorotiazid, je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in anurijo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Sladkorna bolezen

Sočasna uporaba valsartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavji 4.3 in 5.1).

Okvara jeter

Pri bolnikih, ki imajo blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze, odmerek 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 Valsartan/hidroklorotiazid Teva kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali z biliarno cirozo in s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši

Starejšim bolnikom ni treba prilagoditi odmerka.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti se uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva odsvetuje pri otrocih, mlajših od 18 let.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini, druga sulfonamidna zdravila ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.

- Sočasna uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva 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 koncentracije elektrolitov v serumu

Valsartan

Sočasna uporaba z dodatki kalija, diuretiki, ki zadržujejo kalij, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali drugimi učinkovinami, ki lahko povišajo koncentracijo kalija (heparin itn.), se ne priporoča. Koncentracijo kalija je treba ustrezno preverjati.

Hidroklorotiazid

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o hipokaliemiji. Priporoča se pogosto merjenje koncentracije kalija v serumu. Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, tudi hidroklorotiazidom, so povezali s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko povzroči hipomagneziemijo. Tiazidni diuretiki zmanjšajo izločanje kalcija, kar lahko povzroči hiperkalcemijo. Kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je treba v ustreznih presledkih meriti koncentracije elektrolitov v serumu.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, vključno s hidroklorotiazidom, je treba opazovati morebitne klinične znake neravnovesja tekočin ali elektrolitov.

V redkih primerih se lahko pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, na primer tistih, ki jemljejo velike odmerke diuretikov, po uvedbi zdravljenja z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Teva pojavi simptomatska hipotenzija. Koncentracijo natrija in/ali hipovolemijo je treba popraviti, preden se začne zdravljenje z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Teva.

Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali drugimi boleznimi, povezanimi s stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron

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

Zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron ni mogoče izključiti povezave med uporabo zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva ter okvaro delovanja ledvic. Zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva se pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Stenoza ledvične arterije

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Teva se ne sme uporabljati za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine ledvice, ker se pri teh bolnikih lahko povišajo koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Primarni hiperaldosteronizem

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Teva se ne sme uporabljati pri bolnikih s primarnim hiperaldosteronizmom, ker njihov sistem renin-angiotenzin ni aktiviran.

Aortna stenoza in stenoza mitralne zaklopke, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija

Kakor velja za vse druge vazodilatatorje, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki imajo aortno stenozo, stenozo mitralne zaklopke ali hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo.

Okvara ledvic

Bolnikom, ki imajo okvaro delovanja ledvic z očistkom kreatinina ≥ 30 ml/min, ni treba prilagoditi odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki se zdravijo z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Teva, se priporoča redno preverjanje koncentracij 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 m²) kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

Presaditev ledvice

Z varno uporabo zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, trenutno ni izkušenj.

Okvara jeter

Pri uporabi zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva pri bolnikih, ki imajo blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze, je potrebna previdnost (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 Teva, pa tudi kasneje ga ne smejo več jemati (glejte poglavje 4.8).

Sistemska eritematozni lupus

Obstajajo poročila, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemska eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko spremenijo toleranco za glukozo ter povišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Sladkornim bolnikom bo morda treba prilagoditi odmerke insulina ali peroralnih antidiabetikov.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in (v odsotnosti znanih motenj presnove kalcija) povzročijo občasno in rahlo povišanje koncentracije kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti, preden se opravijo preiskave delovanja občutljivih žlez.

Preobčutljivost za svetlobo

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih preobčutljivostnih reakcij na svetlobo (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi taka reakcija, je zdravljenje bolje opustiti. Če se presodi, da je potrebna ponovna uporaba diuretika, se priporoča zaščita telesnih predelov, ki so izpostavljeni soncu ali umetnim UVA žarkom.

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II se ne sme uvesti med nosečnostjo. Če nadaljevanje zdravljenja z antagonisti receptorjev za angiotenzin II ni nujno, morajo bolnice, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z nadomestnimi zdravili za zdravljenje hipertenzije, ki imajo preverjen varnostni profil za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti, je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II in če je primerno uvesti nadomestno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Splošno

Pri bolnikih, ki so bili v preteklosti preobčutljivi za druge antagoniste receptorjev za angiotenzin II, je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki imajo alergije in astmo, je večja verjetnost, da se bodo pojavile preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid.

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 hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane previsok, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili 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.

Pomožna snov:

Samo jakost 320 mg/12,5 mg: To zdravilo vsebuje barvilo alurno rdeče AC (E129) in lahko povzroči alergijske reakcije.

Samo jakost 320 mg/25 mg: To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110) in lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije v zvezi z valsartanom in hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci ACE, antagonisti angiotenzinskih receptorjev II ali s tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Ker tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija, se lahko verjetno z uporabo zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva poveča tveganje za toksičnost litija. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil potrebna, se priporoča skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Drugi antihipertenzivi

Zdravilo Valsartan/hidroklorotiazid Teva lahko poveča učinek drugih zdravil, ki znižujejo krvni tlak (npr. gvanetidina, metildope, vazodilatatorjev, zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in zaviralcev ponovnega privzema dopamina).

Presorski amini (npr. noradrenalin in adrenalin)

Možen je zmanjšan odziv na presorske amine, vendar klinični pomen tega učinka ni zanesljiv in ne zadostuje za izključitev uporabe teh zdravil.

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

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo antihipertenzivni učinek antagonistov angiotenzina II in hidroklorotiazida, če se uporabljajo sočasno. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva in nesteroidnih protivnetnih zdravil vodi v poslabšanje delovanja ledvic in povišanje koncentracije kalija v serumu. Zato se priporočata spremljanje delovanja ledvic v začetku zdravljenja in zadostna hidracija bolnika.

Interakcije povezane z valsartanom

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin (RAS) z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali 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).

Sočasna uporaba antagonistov angiotenzinskih receptorjev - vključno z valsartanom - ali zaviralcev ACE z aliskirenom je pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba ni priporočena

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

Če je uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija, v kombinaciji z valsartanom potrebna, se priporoča spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

Prenašalci

Podatki iz raziskav in vitro kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izločevalnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampicina, ciklosporina) ali izločevalnega 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 z valsartanom niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja valsartana z nobenim od naslednjih zdravil: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid. Digoksin in indometacin bi lahko medsebojno delovala s hidroklorotiazidno komponento zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva (glejte poglavje o medsebojnem delovanju, ki se nanaša na hidroklorotiazid).

Interakcije povezane s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

Hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida se lahko poveča pri sočasni uporabi kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, laksativov, ACTH (adrenokortikotropnega hormona), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilne kisline in derivatov.

Če se ta zdravila predpišejo sočasno s kombinacijo hidroklorotiazida in valsartana, se priporoča spremljanje koncentracije kalija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko povzročijo torsades de pointes

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je potrebna previdnost pri sočasni uporabi hidroklorotiazida z zdravili, 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

Kot neželena učinka se lahko pojavita hipokaliemija ali hipomagneziemija, povzročena s tiazidi, kar poveča tveganje za srčne aritmije, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

Kalcijeve soli in vitamin D

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko še poveča povišanje koncentracije kalcija v serumu. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in kalcijevih soli lahko pri bolnikih s predispozicijo za hiperkalcemijo (npr. pri hiperparatiroidizmu, malignih obolenjih ali zaradi jemanja vitamina D) povzroči hiperkalcemijo zaradi povečane tubulne reabsorpcije kalcija.

Antidiabetiki (peroralne oblike in inzulin)

Tiazidi lahko spremenijo toleranco za glukozo, zato bo morda treba prilagoditi odmerek antidiabetika. 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 za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Morda bo treba prilagoditi odmere zdravil za zdravljenje protina, ker lahko hidroklorotiazid poveča koncentracijo sečne kisline v serumu. Morda bo treba povečati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij, ki jih povzroča alopurinol.

Antiholinergična zdravila in ostala zdravila, ki vplivajo na želodčno motiliteto

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, domnevno zaradi zmanjšane peristaltike prebavil in počasnejšega 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.

Citotoksične učinkovine

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

Nedepolarizirajoči 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 za hiperurikemijo in zaplete, podobne protinu.

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

Obstajajo posamezna poročila o hemolitični anemiji pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z metildopo in hidroklorotiazidom.

Jodirana kontrastna sredstva

V primeru dehidracije, ki jo povzročijo diuretiki, je tveganje za akutno odpoved ledvic večje, zlasti pri bolnikih, ki dobivajo velike odmerke jodiranih snovi. Pred zdravljenjem je treba bolnike rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje*Nosečnost**Valsartan*

Uporaba antagonistov receptorjev za angiotenzin II v prvem trimesečju nosečnosti se odsvetuje (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev za angiotenzin II v drugem in tretjem trimesečju
--

nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dokazi iz epidemioloških študij, v katerih so raziskali tveganje za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti, niso dokončni, vendar ni mogoče izključiti nekoliko povečanega tveganja. Čeprav o tveganju pri uporabi antagonistov receptorjev za angiotenzin II ni podatkov iz nadzorovanih epidemioloških študij, so lahko tveganja pri uporabi te skupine zdravil podobna. Če nadaljevanje zdravljenja z antagonisti receptorjev za angiotenzin II ni nujno, morajo bolnice, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z nadomestnimi zdravili proti hipertenziji, ki imajo preverjen varnostni profil za uporabo v nosečnosti. Ko se ugotovi nosečnost, je treba nemudoma končati zdravljenje z antagonisti receptorjev za angiotenzin II in po potrebi uvesti nadomestno zdravljenje.

Izpostavljenost antagonistom receptorjev za angiotenzin II v drugem in tretjem trimesečju povzroči fetotoksične učinke pri človeku (slabše delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in neonatalno toksičnost (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Če je bil plod izpostavljen antagonistom receptorjev za angiotenzin II od drugega trimesečja dalje, se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Dojenčke, katerih matere so se zdravile z antagonisti receptorjev angiotenzina II, je treba skrbno spremljati, ker se lahko pojavi hipotenzija (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida v obdobju nosečnosti so omejene, zlasti v prvem trimesečju. Iz študij na živalih ni dovolj podatkov. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Na podlagi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko uporaba tega zdravila med drugim in tretjim trimesečjem poslabša perfuzijo med plodom in placento ter lahko ima učinke na plod oziroma novorojenčka – pojavijo se lahko na primer ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenija.

Dojenje

O uporabi valsartana v obdobju dojenja ni nobenih informacij. Hidroklorotiazid se pri ljudeh izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva v obdobju dojenja se zato ne priporoča. Med dojenjem so primernejša nadomestna zdravila z bolj preverjenimi varnostnimi profili, zlasti kadar gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o učinkih zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso opravili. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj so po organskih sistemih razvrščeni neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in laboratorijskimi preiskavami, ki so se pogosteje pojavljali pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida, kot v skupini s placebom, ali o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila. Med zdravljenjem s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida se lahko pojavijo neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavljajo med samostojnim zdravljenjem z eno od učinkovin, čeprav jih v kliničnih preskušanjih niso opazili.

Neželeni učinki so razvrščeni v skupine pogostnosti, najpogostejši na začetku, 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 ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče

oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini neželenih učinkov, razvrščenih po pogostnosti, so učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razpredelnica 1. Pogostnost neželenih učinkov pri uporabi valsartana/hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje

občasni dehidracija

Bolezni živčevja

občasni parestezija
zelo redki omotičnost
neznana pogostnost sinkopa

Očesne bolezni

občasni meglen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami

labirinta

občasni tinitus

Žilne bolezni

občasni hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni kašelj
neznana pogostnost nekardiogeni pljučni edem

Bolezni prebavil

zelo redki diareja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni mialgija
zelo redki artralgija

Bolezni sečil

neznana pogostnost okvarjeno delovanje ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni utrujenost

Preiskave

neznana pogostnost povišanje koncentracije sečne kisline v serumu, povišanje koncentracije bilirubina in kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, povišanje koncentracije sečninskega dušika v krvi, nevtropenija

Dodatne informacije o posameznih komponentah

Neželeni učinki, o katerih so v preteklosti poročali pri samostojni uporabi ene od učinkovin, se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem z zdravilom Valsartan/hidroklorotiazid Teva, čeprav jih v kliničnih preskušanjih ali obdobju trženja zdravila niso opazili.

Razpredelnica 2. Pogostnost neželenih učinkov pri uporabi valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

neznana pogostnost zmanjšanje vrednosti hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

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

Presnovne in prehranske motnje

neznana pogostnost povišanje koncentracije kalija v serumu, hiponatriemija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni	vrtočlavica
---------	-------------

Žilne bolezni

neznana pogostnost	vaskulitis
--------------------	------------

Bolezni prebavil

občasni	bolečina v trebuhu
---------	--------------------

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana pogostnost	povišanje ravni jetrnih encimov
--------------------	---------------------------------

Bolezni kože in podkožja

neznana pogostnost	angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, pruritus
--------------------	---

Bolezni sečil

neznana pogostnost	odpoved ledvic
--------------------	----------------

Razpredelnica 3. Pogostnost neželenih učinkov pri uporabi hidroklorotiazida

Hidroklorotiazid se pogosto predpisuje že vrsto let, v številnih primerih celo v večjih odmerkih kot pri kombinaciji valsartana in hidroklorotiazida. Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s tiazidnim diuretikom, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga
neznana pogostnost	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, hiperurikemija
redki	hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija in poslabšanje urejenosti glikemije pri sladkorni bolezni
zelo redki	hipokloremična alkalozna

Psihiatrične motnje

redki	depresija, motnje spanja
-------	--------------------------

Bolezni živčevja

redki	glavobol, omotičnost, parestezija
-------	-----------------------------------

Očesne bolezni

redki	okvara vida
neznana pogostnost	akutni glavkom zaprtega zakotja

Srčne bolezni

redki	srčne aritmije
-------	----------------

Žilne bolezni

pogosti	posturalna hipotenzija
---------	------------------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

zelo redki	dihalna stiska, vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom
------------	---

Bolezni prebavil

pogosti	izguba apetita, blaga navzeja in bruhanje
redki	zaprto, prebavne motnje, diareja

zelo redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki	intrahepatična holestaza ali zlatenica
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	okvara ledvic, akutna ledvična odpoved
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki	preobčutljivost za svetlobo
zelo redki	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza, kožne reakcije, podobne eritematoznemu lupusu, ponovna aktivacija kožnega eritematoznega lupusa
neznana pogostnost	multiformni eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana pogostnost	zvišana telesna temperatura, astenija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	mišični spazem
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	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 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v zmanjšano stopnjo zavesti, cirkulatorni kolaps in/ali šok. Poleg tega se lahko zaradi prevelikega odmerka hidroklorotiazidne komponente pojavijo naslednji simptomi: navzeja, somnolenca, hipovolemija in motnje ravnovesja elektrolitov, povezane s srčnimi aritmijami in mišičnimi krči.

Zdravljenje

Terapevtski ukrepi so odvisni od časa zaužitja ter vrste in resnosti simptomov, zlasti pa je pomembna stabilizacija krvnega obtoka.

Če nastopi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu hitro nadomestiti elektrolite in tekočino.

Valsartana se ne da odstraniti s hemodializo, ker se obsežno veže na beljakovine v plazmi, medtem ko je odstranitev hidroklorotiazida z dializo mogoča.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki; valsartan in diuretiki.

Oznaka ATC: C09D A03.

Valsartan/hidroklorotiazid

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno nadzorovanem preskušanju pri bolnikih, pri katerih s 320 mg odmerkom valsartana ni bilo mogoče ustrezno nadzorovati krvnega tlaka, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v odmerku 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) ter kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v odmerku 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z valsartanom v odmerku 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Statistično pomembna je bila tudi razlika v znižanju sistoličnega krvnega tlaka med odmerkoma 320/25 mg in 320/12,5 mg. Poleg tega se je pomembno večji odstotek bolnikov odzval (diastolični krvni tlak < 90 mmHg ali zmanjšanje \geq 10 mmHg) na zdravljenje s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida v odmerku 320/25 mg (75 %) ter s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida v odmerku 320/12,5 mg (69 %) kot na zdravljenje z valsartanom v odmerku 320 mg (53 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju s faktorsko zasnovano, kjer so primerjali različne kombinacije odmerkov valsartana in hidroklorotiazida s posameznima komponentama, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v odmerku 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) in 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v primerjavi s placebom (7,0/5,9 mmHg) in samostojnim zdravljenjem z vsako od komponent, tj. hidroklorotiazidom v odmerku 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hidroklorotiazidom v odmerku 25 mg (14,5/10,8 mmHg) in valsartanom v odmerku 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Poleg tega se je pomembno večji odstotek bolnikov odzval (diastolični krvni tlak < 90 mmHg ali zmanjšanje \geq 10 mmHg) na zdravljenje s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida v odmerku 320/25 mg (85 %) ter na kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida v odmerku 320/12,5 mg (83 %) kot na zdravljenje s placebom (45 %) in na samostojno zdravljenje z vsako od komponent, tj. s hidroklorotiazidom v odmerku 12,5 mg (60 %), s hidroklorotiazidom v odmerku 25 mg (66 %) in z valsartanom v odmerku 320 mg (69 %).

V nadzorovanih kliničnih študijah s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida se je pojavljalo od odmerka odvisno znižanje koncentracije kalija v serumu. Znižanje koncentracije kalija v serumu je bilo pogostejše pri bolnikih, ki so se zdravili s 25 mg odmerki hidroklorotiazida, kot pri tistih, ki so dobivali 12,5 mg odmerke. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je valsartanov učinek zadrževanja kalija zmanjšal hidroklorotiazidov učinek na zniževanje koncentracije kalija.

Koristni učinki valsartana v kombinaciji s hidroklorotiazidom na umrljivost in obolevnost zaradi srčnožilnih vzrokov trenutno niso znani.

Epidemiološke študije so pokazale, da dolgoročno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje za srčnožilno umrljivost in obolevnost.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven in specifičen antagonist receptorjev za angiotenzin II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Povišana plazemska koncentracija angiotenzina II po blokadi receptorjev AT₁, ki jo povzroči valsartan, lahko stimulira neblokirane receptorje AT₂, ki, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁. Njegova afiniteta za receptorje AT₁ je veliko večja (približno 20.000-krat) kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi se valsartan vezal na druge receptorje za hormone ali ionske kanalčke, pomembne za kardiovaskularno regulacijo, oziroma jih blokiral.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE, znana tudi kot kininaza II), ki pretvarja

angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker ni učinka na ACE in povečanja učinka bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili antagonisti receptorjev za angiotenzin II povezani s kašljem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pojavnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so se zdravili z valsartanom, značilno ($p < 0,05$) manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi). V kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med zdravljenjem z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, in 19,0 % tistih, ki so dobivali tiazidni diuretik, v primerjavi z 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 se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po posamičnem peroralnem odmerku, znižanje krvnega tlaka pa je največje po 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek se ohrani še 24 ur po odmerjanju. Med ponavljajočim se odmerjanjem zdravilo praviloma doseže največje znižanje krvnega tlaka pri kateremkoli odmerku v 2 do 4 tednih. Učinek se ohrani tudi med dolgotrajnim zdravljenjem. V kombinaciji s hidroklorotiazidom se krvni tlak pomembno dodatno zniža.

Nenadna odtegnitev valsartana ni povezana s ponovnim pojavom hipertenzije ali drugimi kliničnimi neželenimi učinki.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo se je izkazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina z urinom. V študiji MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri uporabi valsartana (80–160 mg enkrat dnevno) v primerjavi z amlodipinom (5–10 mg enkrat dnevno) pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) in 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 (koncentracija kreatinina v krvi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % (–24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95-odstotni interval zaupanja: –40,4 do –19,1) pri bolnikih, ki so dobivali valsartan, in za približno 3 % (–1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95-odstotni interval zaupanja: –5,6 do 14,9) pri bolnikih, ki so dobivali amlodipin, kljub temu, da je bilo znižanje krvnega tlaka podobno v obeh skupinah. V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria – DROP so dodatno ocenili učinkovitost valsartana pri zmanjševanju izločanja albumina z urinom 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 (povprečna koncentracija kreatinina v serumu = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Bolnikom so naključno dodelili enega od treh odmerkov valsartana (160, 320 in 640 mg enkrat dnevno) in jih zdravili 30 tednov. Cilj študije je bil ugotoviti optimalni odmerek valsartana za zmanjševanje izločanja albumina z urinom pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih se je izločanje albumina z urinom pomembno zmanjšalo – pri 160 mg odmerku valsartana za 36 % glede na izhodiščno vrednost (95-odstotni interval zaupanja: 22 do 47 %) in pri 320 mg odmerku valsartana za 44 % (95-odstotni interval zaupanja: 31 do 54 %). Zaključili so, da je valsartan v odmerkih 160–320 mg klinično pomembno zmanjšal izločanje albumina z urinom pri bolnikih s hipertenzijo in 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).

Študiji 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 antagonistu 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

Najpomembnejše mesto, kjer delujejo tiazidni diuretiki, je v ledvičnem distalnem zvitem tubulu. Ugotovili so, da je receptor z veliko afiniteto v ledvični skorji glavno mesto vezave, ki omogoča delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalni zviti tubul. Mehanizem delovanja tiazidov je v zaviranju simporterja Na^+Cl^- , morda s prevzemom mesta vezave Cl^- , kar učinkuje na mehanizme ponovne absorpcije elektrolitov. Tako se neposredno in v približno enaki meri povečata izločanje natrija in izločanje klorida, posredno se s tem diuretičnim učinkom zmanjša volumen plazme, posledice pa so povečanje aktivnosti renina v plazmi, povečanje sekrecije aldosterona in izgube kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu. Povezavo renin-aldosteron omogoča angiotenzin II, zato je med sočasno uporabo valsartana znižanje koncentracije kalija v serumu manj izrazito kot pri samostojnem zdravljenju s hidroklorotiazidom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska razpoložljivost hidroklorotiazida se zmanjša za približno 30 %, če se uporablja sočasno z valsartanom. Sočasna uporaba hidroklorotiazida nima pomembnega vpliva na kinetiko valsartana. To opaženo medsebojno delovanje nima nobenega vpliva na kombinirano uporabo valsartana in hidroklorotiazida. Nadzorovana klinična preskušanja so namreč pokazala očiten antihipertenzivni učinek, večji od učinka, ki ga omogoča uporaba posamezne zdravilne učinkovine ali placeba.

Valsartan

Absorpcija

Po peroralnem vnosu samega valsartana so največje koncentracije valsartana v plazmi dosežene v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23-odstotna. Hrana zmanjša izpostavljenost (izmerjeno z vrednostjo AUC) valsartanu za približno 40 % in največjo koncentracijo v plazmi (C_{\max}) za približno 50 %, vendar so približno 8 ur po odmerjanju koncentracije valsartana v plazmi podobne pri težjih bolnikih in pri tistih, ki so zaužili hrano. Tega zmanjšanja vrednosti AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato se lahko valsartan jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski aplikaciji približno 17 litrov, kar pomeni, da porazdelitev valsartana v tkivih ni obsežna. Valsartan se obsežno (94- do 97-odstotno) veže na beljakovine v serumu, predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Biotransformacija valsartana ni obsežna, samo okoli 20 % odmerka se izloči v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhne koncentracije hidroksi presnovka (manj kot 10 % valsartanove vrednosti AUC). Ta presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multiekspONENTNO kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura, $t_{1/2\beta}$ je okoli 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in urinom (približno 13 % odmerka), v glavnem v nespremenjeni obliki. Po intravenski aplikaciji je plazemski očistek valsartana približno 2 l/h, ledvični očistek pa 0,62 l/h (približno 30 % skupnega očistka). Razpolovni čas valsartana je 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida je po peroralnem odmerjanju 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 do 70 %), predvsem na serumski albumin. Hidroklorotiazid se kopiči tudi v eritrocitih, in sicer v približno 3-krat večji koncentraciji od tiste 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 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 v primerjavi z mlajšimi osebami, vendar klinična pomembnost ni potrjena.

Maloštevilni podatki nakazujejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan pri zdravih in hipertenzivnih starejših bolnikih v primerjavi z mladimi zdravimi prostovoljci.

Okvara ledvic

Bolnikom s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) med 30 in 70 ml/min, ni treba prilagoditi priporočenih odmerkov zdravila Valsartan/hidroklorotiazid Teva.

O uporabi valsartana in hidroklorotiazida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR manjši od 30 ml/min) in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, ni podatkov. Valsartan se obsežno veže na beljakovine v plazmi, zato se z dializo ne izloči, medtem ko je hidroklorotiazid mogoče odstraniti z dializo.

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 preskušanju farmakokinetike pri bolnikih z blagim ($n = 6$) do zmernim ($n = 5$) nepravilnim delovanjem jeter so ugotovili približno dvakrat večjo izpostavljenost valsartanu kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

O uporabi valsartana pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 4.3). Bolezen jeter nima pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Morebitno toksičnost kombinacije valsartana in hidroklorotiazida po peroralnem odmerjanju so raziskali pri podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do šest mesecev. Odkritij, ki bi izključila uporabo terapevtskih odmerkov pri ljudeh, ni bilo.

Spremembe, ki jih je kombinacija povzročila v študijah toksičnosti pri ponavljajočem se odmerjanju, je najverjetneje treba pripisati valsartanu. Tarčni organ toksičnih učinkov so bile ledvice in reakcije so bile pri marmozetkah izrazitejše kot pri podganah. Kombinacija je povzročila poškodbo ledvic (nefropatija s tubulno bazofilijo, povišane koncentracije sečnine v plazmi, kreatinina v plazmi in kalija v serumu ter povečanje volumna urina in koncentracije elektrolitov v urinu; podgane so dobivale odmerke valsartana 30 mg/kg/dan + odmerke hidroklorotiazida 9 mg/kg/dan, marmozetke pa odmerke 10 + 3 mg/kg/dan), verjetno zaradi spremenjene ledvične hemodinamike. Odmerki, ki so jih dobile podgane, predstavljajo (na podlagi mg/m² telesne površine) 0,9-kratni največji priporočeni odmerek valsartana za ljudi in 3,5-kratni največji priporočeni odmerek hidroklorotiazida za ljudi. Odmerki, ki so jih dobile marmozetke, predstavljajo (na podlagi mg/m² telesne površine) 0,3-kratni največji priporočeni odmerek valsartana za ljudi in 1,2-kratni največji priporočeni odmerek hidroklorotiazida za ljudi. (V izračunu so uporabili peroralne odmerke 320 mg valsartana dnevno v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida dnevno in telesno maso bolnika 60 kg.)

Veliki odmerki kombinacije valsartana in hidroklorotiazida so povzročili znižanje indeksov rdečih krvnih celic (število rdečih krvničk, hemoglobin in hematokrit; pri podganah so uporabljali odmerke 100 + 31 mg/kg/dan in pri marmozetkah 30 + 9 mg/kg/dan). Odmerki, ki so jih dobile podgane, predstavljajo (na podlagi mg/m² telesne površine) 3,0-kratni največji priporočeni odmerek valsartana za ljudi in 12-kratni največji priporočeni odmerek hidroklorotiazida za ljudi. Odmerki, ki so jih dobile marmozetke, predstavljajo (na podlagi mg/m² telesne površine) 0,9-kratni največji priporočeni odmerek valsartana za ljudi in 3,5-kratni največji priporočeni odmerek hidroklorotiazida za ljudi. (V izračunu so uporabili peroralne odmerke 320 mg valsartana dnevno v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida dnevno in telesno maso bolnika 60 kg.)

Pri marmozetkah, ki so dobivale odmerke 30 + 9 mg/kg/dan, so opazili poškodbe želodčne sluznice. Kombinacija je tudi povzročila hiperplazijo dovodnih arteriol v ledvicah (v odmerkih 600 + 188 mg/kg/dan pri podganah in 30 + 9 mg/kg/dan pri marmozetkah). Odmerki, ki so jih dobile marmozetke, predstavljajo (na podlagi mg/m² telesne površine) 0,9-kratni največji priporočeni odmerek valsartana za ljudi in 3,5-kratni največji priporočeni odmerek hidroklorotiazida za ljudi. Odmerki, ki so jih dobile podgane, predstavljajo (na podlagi mg/m² telesne površine) 18-kratni največji priporočeni odmerek valsartana za ljudi in 73-kratni največji priporočeni odmerek hidroklorotiazida za ljudi. (V izračunu so uporabili peroralne odmerke 320 mg valsartana dnevno v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida dnevno in telesno maso bolnika 60 kg.)

Videti je, da so zgoraj naštetni učinki posledica farmakoloških učinkov velikih odmerkov valsartana (blokada zaviranja sproščanja renina, ki jo sproža angiotenzin II, zaradi stimulacije celic, ki tvorijo renin). Pojavljajo se tudi pri uporabi zaviralcev ACE. Ni videti, da bi se ta odkritja nanašala na uporabo terapevtskih odmerkov valsartana pri ljudeh.

Mutagenosti, lomljenja kromosomov in karcinogenosti zaradi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida niso raziskali, ker ni dokazov o medsebojnem delovanju teh učinkovin. Vendar so opravili ločene preizkuse z valsartanom in hidroklorotiazidom, v katerih ni bilo dokazov o mutagenosti, lomljenju kromosomov ali karcinogenosti.

Pri podganah so odmerki valsartana, ki so bili toksični za matere (600 mg/kg/dan, živali so jih dobivale v zadnjih dneh gestacije in med dojenjem), povzročili nižjo stopnjo preživetja, manjše

pridobivanje telesne mase in zapoznel razvoj (odstop uhlja in odprtje ušesnega kanala) pri mladičih (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki, ki so jih dobivale podgane (600 mg/kg/dan), ustrezajo približno 18-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku za ljudi (na podlagi mg/m² telesne površine; pri izračunu so uporabili peroralni odmerek 320 mg/dan in telesno maso bolnika 60 kg). Pri dajanju valsartana in hidroklorotiazida podganam in kuncem so bila odkritja podobna. V študijah vpliva valsartana in hidroklorotiazida na razvoj plodu oziroma zarodka (segment II) pri podganah in kuncih ni bilo dokazov o teratogenosti, vendar so opazili toksične učinke na plod, ki so bili povezani s toksičnimi učinki na mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

koloidni brezvodni silicijev dioksid
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
krosповidon (vrsta A)
mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
magnezijev stearat

320 mg/12,5 mg

Filmska obloga (Opadry pink 03F34483)

hipromeloza
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec
barvilo alurno rdeče AC (E129)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

320 mg/25 mg

Filmska obloga (Opadry yellow 03F32683)

hipromeloza
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)
barvilo sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PE/PVdC in aluminija:	2 leti
Pretisni omoti iz aluminija/aluminija:	2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PE/PVdC in aluminija:	Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
--	--------------------------------------

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija:

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/PVC in aluminija.
Pretisni omoti iz prozornega PVC/PE/PVdC in aluminija.

Velikosti pakiranja: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 in 280 tablet.
Koledarsko pakiranje: 28 in 56.
Enoodmerni pretisni omoti: 50 (50 x 1), 56 (56 x 1), 98 (98 x 1) in 280 (280 x 1).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/12/01607/001 - 064

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.05.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 19.10.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.5.2015