

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Co-Diovan 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Co-Diovan 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Co-Diovan 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
Co-Diovan 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Co-Diovan 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.  
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.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

80 mg/12,5 mg: svetlo oranžne, ovalne tablete, z vtisnjeno oznako HGH na eni in CG na drugi strani.  
160 mg/12,5 mg: temno rdeče, ovalne tablete, z vtisnjeno oznako HHH na eni in CG na drugi strani.  
160 mg/25 mg: rjave, ovalne tablete z vtisnjeno oznako HXH na eni in NVR na drugi strani.  
320 mg/12,5 mg: roza, ovalne oblike, s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako NVR na eni in HIL na drugi strani.  
320 mg/25 mg: Rumene tablete, ovalne oblike s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako NVR na eni in CTI na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Co-Diovan je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan. Priporočeno je prilagajanje odmerkov posameznih učinkovin zdravila. Pri zvišanju 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 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 Co-Diovan. 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 Co-Diovan 320 mg/25 mg.

Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih.

Pri večini bolnikov opažajo 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.

#### Zdravilo Co-Diovan (samo 320 mg/25 mg)

Če po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Co-Diovan 320 mg/25 mg ni vidnega dodatnega učinka, je potrebno razmisliti o uvedbi dodatnega ali alternativnega antihipertenzivnega zdravila (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

#### Način uporabe

Zdravilo Co-Diovan je mogoče jemati s hrano ali brez nje, treba pa ga je zaužiti z vodo.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR)  $\geq 30$  ml/min) ni treba prilagajati odmerka. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Co-Diovan kontraindicirano za bolnike s hudo okvaro ledvic (GFR  $< 30$  ml/min) in anurijo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Bolniki z okvaro jeter*

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

##### *Starejši ljudje*

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

##### *Pediatrični bolniki*

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Co-Diovan pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini, druga sulfonamidna zdravila ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Sočasna uporaba zdravila Co-Diovan in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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

#### Spremembe elektrolitov v serumu

##### *Valsartan*

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

### Hidroklorotiazid

Ob zdravljenju s tiazidnimi diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, so poročali o hipokaliemiji. Priporočeno je pogosto določanje koncentracije kalija v serumu.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, je bilo povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Tiazidi, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, povečujejo izločanje magnezija z urinom, kar lahko pripelje do hipomagneziemije. Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija, kar lahko pripelje do hiperkalciemije.

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

### Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Bolnike, ki prejema tiazidne diuretike, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, je treba opazovati glede kliničnih znakov neravnovesja tekočin ali elektrolitov.

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

### Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali drugimi boleznimi, pri katerih je stimuliran sistem renin-angiotenzin-aldosteron

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 Co-Diovan 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 Co-Diovan povezana z motenim delovanjem ledvic. Ti bolniki ne smejo uporabljati zdravila Co-Diovan.

### Stenoza ledvične arterije

Bolniki z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice za zdravljenje hipertenzije ne smejo uporabljati zdravila Co-Diovan, 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 Co-Diovan, saj njihov renin-angiotenzinski 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 hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy* - HOCM).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic z očistkom kreatinina  $\geq 30$  ml/min ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi zdravila Co-Diovan pri bolnikih z okvaro ledvic je priporočeno redno spremljanje koncentracij kalija, kreatinina in sečne kisline v serumu.

### Presaditev ledvic

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

### Okvara jeter

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

### Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, ki je lahko vključeval otekanje grla in glotisa z obstrukcijo dihalne poti in/ali otekanje v obraz, ustnice, žrelo in/ali jezik; pri nekaterih od teh bolnikov je predhodno prišlo do angioedema pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE. Pri bolnikih, pri katerih pride do angioedema, je treba takoj prekiniti uporabo zdravila Co-Diovan, 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 metabolične motnje

Tiazidni diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Tiazidi lahko zmanjšujejo izločanje kalcija z urinom in povzročajo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu 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, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

### Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni 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 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 medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali na penicilin.

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

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

#### 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 (bazalnoceličnega 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 ponovno 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 nekaj 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 Co-Diovan ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

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

#### Interakcije v zvezi z valsartanom in s hidroklorotiazidom

##### Sočasna uporaba ni priporočena

##### *Litij*

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci ACE, antagonistov angiotenzinskih 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 Co-Diovan predvidoma poveča toksičnost litija. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

##### Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

##### *Drugi antihipertenzivi*

Zdravilo Co-Diovan lahko poveča učinek drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (na primer gvanetidina, 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)*

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Co-Diovan in nesteroidnih protivnetnih zdravil poslabša delovanje ledvic in zviša 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).

#### *Sočasna uporaba ni priporočena*

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

Če je ocenjeno, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, potrebno uporabiti 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, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid. Z digoksinom in indometacinom bi lahko prišlo do interakcij s hidroklorotiazidno sestavino zdravila Co-Diovan (glejte interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom).

#### Interakcije v zvezi 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, 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 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 zaviralcev adrenergičnih 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, sulfinpirazon in alopurinol)*

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerjanje probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

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

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

#### *Amantadin*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje 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 terapevstke 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 sredstva*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (na primer ciklofosfamida in metotreksata) 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 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 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 Co-Diovan 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 s stroji

Študij o vplivu zdravila Co-Diovan na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

### 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 zdravila

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 ( $< 1/10.000$ ); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti.

#### Preglednica 1. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana/hidroklorotiazida

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

občasni dehidracija

##### **Bolezni živčevja**

zelo redki omotičnost

občasni parestezija

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

neznana	nekardiogeni pljučni edem
<b>Bolezni prebavil</b>	
zelo redki	diareja
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
občasni	mialgija
zelo redki	artralgija
<b>Bolezni sečil</b>	
neznana	okvarjeno delovanje ledvic
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
občasni	utrujenost
<b>Preiskave</b>	
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 Co-Diovan, čeprav jih niso opažali v kliničnih študijah ali v času po prihodu zdravila na trg.

#### Preglednica 2. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana

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

neznana	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, trombocitopenija
---------	--

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

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

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

neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
---------	---

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

pogosti	vertoglavica
---------	--------------

##### **Žilne bolezni**

neznana	vaskulitis
---------	------------

##### **Bolezni prebavil**

pogosti	bolečine v trebuhu
---------	--------------------

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

neznana	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije
---------	--

##### **Bolezni kože in podkožja**

neznana	angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje
---------	--

##### **Bolezni sečil**

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 Co-Diovan. 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)**

neznana	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)
---------	--

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

redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga
neznana	aplastična anemija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
zelo redki	preobčutljivostne reakcije
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
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 alkalozia
<b>Psihiatrične motnje</b>	
redki	depresija, motnje spanja
<b>Bolezni živčevja</b>	
redki	glavobol, omotičnost, parestezija
<b>Očesne bolezni</b>	
redki	okvara vida
neznana	odstop žilnice, akutni glavkom z zaprtim zakotjem
<b>Srčne bolezni</b>	
redki	srčne aritmije
<b>Žilne bolezni</b>	
pogosti	ortostatska hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
zelo redki	syndrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4), dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	izguba apetita, blaga navzea in bruhanje
redki	obstipacija, bolečine v trebuhu, diareja
zelo redki	vnetje trebušne slinavke
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
redki	intrahepatična holestaza ali ikterus
<b>Bolezni sečil</b>	
neznana	okvara ledvic, akutna ledvična odpoved
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
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
neznana	multiformni eritem
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
neznana	zvišana telesna temperatura, astenija
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
neznana	mišični spazem
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
pogosti	impotenca

#### Opis izbranih neželenih učinkov

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](http://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

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 položiti vznak in mu hitro nadomestiti elektrolite in tekočino.

Valsartana ni mogoče izločiti s hemodializo, ker se v plazmi močno veže, medtem ko je hidroklorotiazid mogoče očistiti iz telesa z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Valsartan/hidroklorotiazid

##### Samo 80 mg/12,5 mg:

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje hidroklorotiazida 12,5 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v primerjavi z uporabo samo hidroklorotiazida 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) ali uporabo hidroklorotiazida 25 mg (6,8/5,7 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 80/12,5 mg (60 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid 12,5 mg (25 %) ali hidroklorotiazid 25 mg (27 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 80 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 80 mg (3,9/5,1 mmHg) ali valsartana 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka < 90 mmHg ali za  $\geq 10$  mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (51 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 80 mg (36 %) ali valsartan 160 mg (37 %).

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 opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo samo hidroklorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) ali z uporabo samo valsartana 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka < 90 mmHg ali za  $\geq 10$  mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (64 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid (41 %).

#### Samo 160 mg/12,5 mg in 160 mg/25 mg:

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje hidroklorotiazida 12,5 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v primerjavi z uporabo samo hidroklorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (krvni tlak <140/90 mmHg ali znižanje sistoličnega krvnega tlaka za  $\geq 20$  mmHg ali znižanje diastoličnega krvnega tlaka za  $\geq 10$  mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (50 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 160 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Tudi razlika znižanja krvnega tlaka med uporabo odmerkov 160/25 mg in 160/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za  $\geq 10$  mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (68 %) in 160/12,5 mg (62%) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 160 mg (49 %).

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 opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) ali z valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za  $\geq 10$  mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (81 %) in valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (76 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (41 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (54 %) ali samo valsartan 160 mg (59 %).

#### Samo 320 mg/12,5 mg in 320 mg/25 mg:

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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 %).

#### 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg in 320 mg/25 mg:

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 selektivno na receptorje podvrste AT<sub>1</sub>, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT<sub>1</sub> z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrt receptorje podvrste AT<sub>2</sub>, ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev AT<sub>1</sub>. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT<sub>1</sub> in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT<sub>1</sub> kot za receptorje AT<sub>2</sub>. 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 antagonist angiotenzina II ne deluje 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 mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urinu. 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; v skupini z amlodipinom: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z 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 % IZ: -40,4 do -19,1) z valsartanom in približno za 3 % (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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, albuminurijo (v povprečju 102  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; v obsegu 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) in ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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 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 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)

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 srčnožilne ali možganskožilne 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 srčnožilnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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



Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčnožilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčnožilna 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<sup>-</sup> ione na skupnem prenašalcu Na<sup>+</sup> in Cl<sup>-</sup> 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  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (odds ratio (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**

### **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<sub>max</sub>) 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 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 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 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 ljudje*

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen. Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 30-70 ml/min, ki jemljejo zdravilo Co-Diovan v skladu s priporočenim odmerjanjem, ni treba prilagajati odmerkov.

O uporabi zdravila Co-Diovan 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).

#### *Okvara jeter*

V farmakokinetični študiji pri bolnikih z blago (n=6) do zmerno (n=5) motnjo delovanja jeter je bila izpostavljenost valsartanu približno dvakrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Razpoložljivih podatkov o uporabi valsartana pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter ni (glejte poglavje 4.3). Bolezni jeter ne vplivajo pomembno na farmakokinetične lastnosti hidroklorotiazida.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Potencialno toksičnost kombinacije valsartan – hidroklorotiazid po peroralni uporabi so raziskovali na podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do 6 mesecev. Ugotovili niso ničesar, kar bi govorilo proti uporabi terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

Spremembe, ki jih je kombinacija povzročala v študijah kronične toksičnosti je po vsej verjetnosti mogoče pripisati valsartanu. 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

Uporaba visokih 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

Pri marmozetkah so opazili 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/m<sup>2</sup>. Pri podganah pa ti odmerki predstavljajo 18 oziroma 73-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m<sup>2</sup>. (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 visokih 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 hidroklorotiazidom in pri tem niso opazili nobenih znakov mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti.

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/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika). Podobne izsledke so opazili 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, opazili pa so toksično delovanje na plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg in 320 mg/25 mg:

brezvodni koloidni silicijev dioksid

krospovidon

magnezijev stearat

mikrokristalna celuloza

#### Obloga:

80 mg/12,5 mg:

hipromeloza

makrogol 8000

smukec

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

160 mg/12,5 mg:

hipromeloza

makrogol 8000

smukec

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

160 mg/25 mg:

hipromeloza

makrogol 4000

smukec

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

320 mg/12,5 mg:

hipromeloza  
makrogol 4000  
smukec  
črni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
rdeči železov oksid (E172)

320 mg/25 mg:

hipromeloza  
makrogol 4000  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

80 mg/12,5 mg

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/Aluminija ali iz PVC/PVDC/Aluminija.

14, 28 kot koledarsko pakiranje, 30, 56, 98 kot koledarsko pakiranje, 280 filmsko obloženih tablet.

Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/Aluminija ali iz PVC/PVDC/Aluminija.  
56x1, 98x1, 280x1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

160 mg/12,5 mg

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/Aluminija ali iz PVC/PVDC/Aluminija.

14, 28 kot koledarsko pakiranje, 56, 98 kot koledarsko pakiranje, 280 filmsko obloženih tablet.

Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/Aluminija ali iz PVC/PVDC/Aluminija.  
56x1, 98x1, 280x1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

160 mg/25 mg

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/Aluminija ali iz PVC/PVDC/Aluminija.

14, 28 kot koledarsko pakiranje, 56, 98 kot koledarsko pakiranje, 280 filmsko obloženih tablet.

Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/Aluminija ali iz PVC/PVDC/Aluminija.  
56x1, 98x1, 280x1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

320 mg/12,5 mg

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Aluminija.

7, 14, 28 kot koledarsko pakiranje, 56, 98 kot koledarsko pakiranje, 280 filmsko obloženih tablet.

Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/PVDC/Aluminija.

56x1, 98x1, 280x1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

320 mg/25 mg

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Aluminija.

7, 14, 28 kot koledarsko pakiranje, 56, 98 kot koledarsko pakiranje, 280 filmsko obloženih tablet.

Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/PVDC/Aluminija.

56x1, 98x1, 280x1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

### **Dodatne informacije**

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet:

Novartis Pharma Services Inc.  
Podružnica v Sloveniji  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana

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

H/03/00406/001-068

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 17. 02. 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 01. 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 10. 2024