

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

1. IME ZDRAVILA

Valsacombi 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Valsacombi 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Valsacombi 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Valsacombi 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Valsacombi 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Valsacombi 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete	160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete	160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
laktoza	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

80 mg/12,5 mg: filmsko obložene tablete so roza barve, ovalne, izbočene na obeh straneh.
 160 mg/12,5 mg: filmsko obložene tablete so rdeče rjave barve, ovalne, izbočene na obeh straneh.
 160 mg/25 mg: filmsko obložene tablete so svetlo rjave barve, ovalne, izbočene na obeh straneh.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Fiksna kombinacija zdravila Valsacombi je namenjena bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati samo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valsacombi je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan. Priporočeno je prilagajanje odmerka posameznih učinkovin. Vedno je treba na naslednji odmerek povečati samo posamezno učinkovino, da zmanjšamo tveganje za hipotenzijo ali druge neželene učinke.

Kadar je klinično primerno, je pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan samo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom, možen direkten prehod z monoterapije na zdravljenje s fiksno

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

kombinacijo, pod pogojem, da se držimo priporočenega zaporedja prilagajanja odmerka posamezne učinkovine.

Po začetku zdravljenja moramo oceniti klinični odziv na zdravilo Valsacombi. Če krvni tlak še vedno ni uravnan, lahko odmerek povečamo, tako da uporabimo največji odmerek ene ali druge učinkovine, in sicer 320 mg valsartana oz. 25 mg hidroklorotiazida.

Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih.

Pri večini bolnikov do največjega učinka pride v 4 tednih. Pri nekaterih bolnikih pa je potrebno 4–8 tednov zdravljenja. To je treba upoštevati pri prilagajanju odmerkov.

Način uporabe

Zdravilo Valsacombi se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Zaužiti ga je treba z vodo.

Posebne skupine

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) ni treba prilagajati odmerka. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Valsacombi kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in z 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 Valsacombi kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali z biliarno cirozo in s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Valsacombi ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 18 let.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremembe serumskih elektrolitov

Valsartan

Sočasno jemanje kalijevih dodatkov, diuretikov, ki zadržujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparina), ni priporočljivo.

Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

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

Hidroklorotiazid

Pri zdravljenju s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o hipokaliemiji.

Priporoča se pogosto spremljanje serumske koncentracije kalija.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, je povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko povzroči hipomagneziemijo. Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija, kar lahko povzroči hiperkalcemijo.

Kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je potrebno redno določanje serumskih elektrolitov v ustreznih presledkih.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali s hipovolemijo

Bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, vključno s hidroklorotiazidom, je treba nadzorovati, saj se lahko pojavijo klinični znaki elektrolitskega ali tekočinskega neravnovesja.

V redkih primerih se lahko po uvedbi zdravljenja z valsartanom in hidroklorotiazidom pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali s hudo hipovolemijo (npr. pri tistih, ki dobivajo velike odmerke diuretikov) pojavi simptomatska hipotenzija. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba uravnati pred začetkom zdravljenja s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida.

Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali z drugimi stanji s spodbujenim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali z 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. Uporaba kombinacije valsartana in hidroklorotiazida pri bolnikih s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ni bila preverjena.

Tako ni mogoče izključiti, da je jemanje valsartana in hidroklorotiazida zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron lahko povezano z okvaro delovanja ledvic. Zdravila Valsacombi pri teh bolnikih ne smemo uporabljati.

Stenoza ledvične arterije

Zdravila Valsacombi ne smejo jemati bolniki, ki imajo enostransko ali obojestransko zožitev ledvične arterije ali zožitev arterije, ki preskrbuje edino ledvico, ker se lahko povečata koncentracija sečnine v krvi in serumska koncentracija kreatinina.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se ne smejo zdraviti z zdravilom Valsacombi, saj njihov sistem renin-angioten ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija

Pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (HOCM) je tako kot pri uporabi vseh ostalih vazodilatatorjev potrebna posebna previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic s kreatininskim očistkom ≥ 30 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2). Če zdravilo Valsacombi uporabljamo pri bolnikih z okvaro ledvic, je priporočljivo redno spremljanje serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline.

Presaditev ledvic

Glede varnosti uporabe zdravila Valsacombi pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, ni še nobenih izkušenj.

Okvara jeter

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

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Valsacombi 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 vključeval otekanje grla in glotisa z obstrukcijo dihalne poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika; 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 z uporabo zdravila Valsacombi in tudi kasneje ga ne smejo več jemati (glejte poglavje 4.8).

Sistemski eritematozni lupus

Pri jemanju tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o poslabšanju ali ponovitvi sistemskega eritematoznega lupusa.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko spremenijo toleranco za glukozo in povečajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Sladkornim bolnikom morda treba prilagoditi odmere inzulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo občasno in rahlo zvišanje kalcija v serumu, tudi če ni nobenih znanih motenj v presnovi kalcija. Znatna hiperkalcemija je lahko pokazatelj prikritega hiperparatiroidizma. Pred izvajanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti uporabo tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se takšna reakcija pojavi, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Če je ponovna uporaba diuretika nujna, je izpostavljenost dele kože priporočljivo zaščititi pred soncem ali umetnim UVA-sevanjem.

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. Pri bolnikih z alergijami in astmo obstaja večja verjetnost, da bo prišlo do preobčutljivostnih reakcij.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi do trajne izgube vida.

Osnovno zdravljenje je čim hitrejšo prenehanje uporabe zdravila. Če intraokularni tlak ostane previsok, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali na penicilin.

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (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 Valsacombi ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje, povezano z valsartanom in s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze in tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj s sočasnim jemanjem valsartana in litija ta kombinacija ni priporočljiva. Če pa se izkaže, da je uporaba kombinacije nujna, je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Pri sočasnem jemanju je potrebna previdnost

Drugi antihipertenzivi

PI_Text056991_3	- Updated:	Page 5 of 20
-----------------	------------	--------------

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

Kombinacija valsartana in hidroklorotiazida lahko poveča učinke drugih antihipertenzivov (npr. gvanetidina, metildope, vazodilatatorjev, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in zaviralcev ponovnega privzema dopamina).

Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Lahko pride do zmanjšane odziva na presorske amine. Klinični pomen tega učinka ni zanesljiv in ni zadosten razlog, ki izključuje njihovo uporabo.

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

Pri sočasni uporabi lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot tudi hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Valsacombi in nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči poslabšanje delovanja ledvic in poveča serumsko koncentracijo kalija, zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljanje delovanja ledvic, bolniki pa morajo biti ustrezno hidrirani.

Medsebojno delovanje, povezano z valsartanom

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Sočasno jemanje ni priporočljivo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druga zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Če se izkaže, da je jemanje zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija, v kombinaciji z valsartanom nujno, je priporočljivo 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.

Ni medsebojnega delovanja

V raziskavah medsebojnega delovanja z valsartanom niso odkrili klinično pomembnega medsebojnega delovanja med valsartanom in naslednjimi zdravili: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Digoksin in indometacin bi lahko medsebojno delovala z učinkovino hidroklorotiazid v zdravilu Valsacombi (glejte Medsebojno delovanje, povezano s hidroklorotiazidom).

Medsebojno delovanje, povezano s hidroklorotiazidom

Pri sočasnem jemanju je potrebna previdnost

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

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

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

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 povzročijo 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

Kot neželeni učinek se lahko pojavita s tiazidnim diuretikom povzročeni hipokaliemija in hipomagneziemija, kar poveča možnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

Kalcijeve soli in vitamin D

Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko okrepi povečevanje 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 (peroralna zdravila in inzulin)

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

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Hidroklorotiazid lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, zato bo morda potrebno prilagoditi odmere zdravil za zdravljenje protina. Morda bo treba povečati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Med sočasnim zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so preobčutljivostne reakcije na alopurinol lahko pogostejše.

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 pojav neželenih učinkov amantadina.

Ionske izmenjevalne smole

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

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

Citotoksična sredstva

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil (na primer ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (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 protinske zaplete.

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

Poročali so o posameznih primerih hemolitične anemije pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z metildopo in hidroklorotiazidom.

Jodirana kontrastna sredstva

Pri bolnikih, ki so dehidrirani zaradi diuretikov, obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva je treba bolnika rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju 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 v prvem trimesečju nosečnosti jemale zaviralce ACE, vendar pa nekoliko povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav kontrolnih epidemioloških podatkov o tveganju pri jemanju antagonistov angiotenzina II ni na voljo, 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. Če je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko pri ljudeh povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Otroke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati, saj lahko pride do hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Na živalih je bilo opravljenih premalo raziskav.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentalno perfuzijo in pri zarodku ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Dojenje

Ker podatkov o jemanju zdravila Valsacombi med dojenjem ni na voljo, ga ne priporočamo. V obdobju dojenja je zato bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti če je dojenček novorojenček ali nedonošenček.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raziskave o vplivu kombinacije valsartana in hidroklorotiazida na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Fiksna kombinacija

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih in ki so jih pokazali laboratorijski izvidi ter so bili pogostejši med zdravljenjem z valsartanom v kombinaciji s hidroklorotiazidom kot med jemanjem placeba, in posamezna postmarketinška poročila so spodaj prikazani po organskih sistemih. Neželeni učinki, za katere vemo, da se lahko pojavijo med zdravljenjem s posamezno zdravilno učinkovino, a jih v kliničnih preizkušanjih niso opazili, se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Valsacombi, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1. Pogostnost neželenih učinkov kombinacije valsartana in hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje	
občasni	dehidracija
Bolezni živčevja	
zelo redki	omotica
občasni	parestezije
neznan pogostnost	sinkopa
Očesne bolezni	
PI_Text056991_3	- Updated: Page 9 of 20

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

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 pogostnost	nekardiogeni pljučni edem
Bolezni prebavil	
zelo redki	driska
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	povečana koncentracija sečne kisline, kreatinina in bilirubina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, povečana koncentracija dušika sečnine v krvi, nevtropenija

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem s posamezno zdravilno učinkovino, se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida, čeprav jih v kliničnih preizkušanjih ali po prihodu zdravila na trg niso opazili.

Tabela 2. Pogostnost neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	zmanjšana koncentracija hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	druge preobčutljivostne/alergijske reakcije, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost	povečana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	vrtoglavica
Žilne bolezni	
neznana pogostnost	vaskulitis
Bolezni prebavil	
občasni	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	povečanje vrednosti jetrnih testov
Bolezni kože in podkožja	

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

neznana pogostnost	angioedem, izpuščaj, pruritus
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	odpoved ledvic

Tabela 3. Pogostnost neželenih učinkov hidroklorotiazida

Hidroklorotiazid se pogosto predpisuje že vrsto let, velikokrat v odmerkih, ki so večji od odmerkov v zdravilu Valsacombi. O naslednjih neželenih učinkih poročajo pri bolnikih, zdravljenih samo s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Pogostnost neznana	Nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom) ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga
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, omotica, parestezija
Očesne bolezni	
redki	okvara vida
pogostnost neznana	akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
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, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	
pogosti	izguba apetita, blaga navzea in bruhanje
redki	zaprtje, prebavne težave, diareja
PI_Text056991_3	- Updated:
Page 11 of 20	

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

zelo redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki	intrahepatalna holestaza ali zlatenica
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	okvara ledvic, akutna ledvična odpoved
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	koprivnica in druge oblike izpuščajev
redki	fotosenzitivnost
zelo redki	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza, reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija 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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v znižanje stopnje zavesti, cirkulatornega kolapsa in/ali šoka. Poleg tega se zaradi prevelikega odmerka hidroklorotiazida lahko pojavijo naslednji znaki in simptomi: navzea, zaspanost, hipovolemija in elektrolitske motnje, povezane z motnjami srčnega ritma in mišičnimi krči.

Zdravljenje

Ukrepanje je odvisno od tega, koliko časa je minilo od zaužitja prevelikega odmerka ter kakšni in kako hudi so simptomi. Prednostna naloga je stabilizacija krvnega obtoka.

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

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu hitro začeti nadomeščati sol in tekočino.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Valsartan in hidroklorotiazid

V dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani raziskavi, ki je zajela naključno izbrane bolnike z neustrezno uravnanim krvnim tlakom z 12,5 mg odmerkom hidroklorotiazida, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) kot pri hidroklorotiazidu 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) in pri hidroklorotiazidu 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mmHg ali znižanje za \geq 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (60 %) kot na hidroklorotiazid 12,5 mg (25 %) in na hidroklorotiazid 25 mg (27 %).

V dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani raziskavi pri naključno izbranih bolnikih z neustrezno uravnanim krvnim tlakom z 80 mg odmerkom valsartana, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) kot pri valsartanu 80 mg (3,9/5,1 mmHg) in valsartanu 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mmHg ali znižanje za \geq 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (51 %) kot na valsartan 80 mg (36 %) in valsartan 160 mg (37 %).

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi, zasnovani kot faktorski poskus, v kateri so pri naključno izbranih bolnikih primerjali različne odmerke kombinacije valsartana in hidroklorotiazida s posamičnima sestavinama, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) kot pri placebo (1,9/4,1 mmHg) ter hidroklorotiazidu 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) in valsartanu 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mmHg ali znižanje za \geq 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (64 %) kot na placebo (29 %) in hidroklorotiazid (41 %).

V dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani raziskavi, ki je zajela naključno izbrane bolnike z neustrezno uravnanim krvnim tlakom z 12,5 mg odmerkom hidroklorotiazida, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg značilno večje (12,4/7,5 mmHg) kot pri hidroklorotiazidu 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg odzval (KT < 140/90 mmHg ali znižanje SKT za \geq 20 mmHg ali DKT za \geq 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (50 %) kot na hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani raziskavi pri naključno izbranih bolnikih z neustrezno uravnanim krvnim tlakom s 160 mg odmerkom valsartana, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), kot pri valsartanu 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Statistično značilna je bila tudi razlika med znižanjem KT po 160/25 mg in 160/12,5 mg. Poleg tega se je na kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg in 160/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mmHg ali znižanje za \geq 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (68 % oz. 62 %) kot na valsartan 160 mg (49 %).

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

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi, zasnovani na faktorskem poskusu, v kateri so pri naključno izbranih bolnikih primerjali različne odmerke valsartana in hidroklorotiazida v kombinaciji s posamičnimi sestavinami, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) kot pri placebo (1,9/4,1 mmHg), ter hidroklorotiazidu 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) in 25 mg (12,7/9,3 mmHg) ali valsartanu 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg ali 160/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (81 % oziroma 76 %) kot na placebo (29 %), monoterapijo s hidroklorotiazidom 12,5 mg (41 %) in 25 mg (54 %) ali valsartanom v odmerkih po 160 mg (59 %).

V dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani raziskavi, ki je zajela naključno izbrane bolnike z neustrezno uravnanim krvnim tlakom z 12,5 mg odmerkom hidroklorotiazida, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg značilno večje (12,4/7,5 mmHg) kot pri hidroklorotiazidu 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg odzval (KT < 140/90 mmHg ali znižanje SKT za ≥ 20 mmHg ali DKT za ≥ 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (50 %) kot na hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani raziskavi pri naključno izbranih bolnikih z neustrezno uravnanim krvnim tlakom s 160 mg odmerkom valsartana, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), kot pri valsartanu 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Statistično značilna je bila tudi razlika med znižanjem KT po 160/25 mg in 160/12,5 mg. Poleg tega se je na kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg in 160/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (68 % oz. 62 %) kot na valsartan 160 mg (49 %).

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi, zasnovani na faktorskem poskusu, v kateri so pri naključno izbranih bolnikih primerjali različne odmerke valsartana in hidroklorotiazida v kombinaciji s posamičnimi sestavinami, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) kot pri placebo (1,9/4,1 mmHg), ter hidroklorotiazidu 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) in 25 mg (12,7/9,3 mmHg) ali valsartanu 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg ali 160/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) značilno večji odstotek bolnikov (81 % oziroma 76 %) kot na placebo (29 %), monoterapijo s hidroklorotiazidom 12,5 mg (41 %) in 25 mg (54 %) ali valsartanom v odmerkih po 160 mg (59 %).

V nadzorovanih kliničnih raziskavah o valsartanu in hidroklorotiazidu v kombinaciji so poročali o od velikosti odmerka odvisnem zmanjšanju koncentracije kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se je pogosteje zmanjšala pri bolnikih, ki so jemali odmerke po 25 mg hidroklorotiazida, kot pri bolnikih, ki so jemali odmerke po 12,5 mg hidroklorotiazida. V nadzorovanih kliničnih raziskavah o kombinaciji valsartana in hidroklorotiazida je delovanje valsartana, ki zadržuje kalij, zmanjšalo učinek zmanjšanja koncentracije kalija, ki je posledica delovanja hidroklorotiazida.

Koristni učinki valsartana v kombinaciji s hidroklorotiazidom na srčno-žilno umrljivost in obolevnost še niso znani.

Epidemiološke raziskave kažejo, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjšuje tveganje srčno-žilne umrljivosti in obolevnosti.

Valsartan

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

Valsartan je peroralno aktiven in specifičen antagonist receptorjev za angiotenzin II. Selektivno deluje na podvrsto receptorjev AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Povečana koncentracija angiotenzina II po blokadi receptorjev AT₁ z valsartanom lahko stimulira neblokirane receptorje AT₂, ki, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT₁ in njegova afiniteta za receptorje AT₁ je veliko večja (približno 20.000-krat) kot za receptorje AT₂.

Valsartan se ne veže na druge hormonske receptorje ali ionske kanalčke, za katere je znano, da imajo pomembno vlogo v uravnavanju delovanja srčno-žilnega sistema, niti jih ne blokira.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze, znane tudi kot kininaza II, ki angiotenzin I spreminja v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker ne vplivajo na angiotenzinsko konvertazo in ker ne prihaja do povečanja delovanja bradikina ali snovi P, je malo verjetno, da bi antagonisti angiotenzina II povzročali kašelj. V kliničnih preizkušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, je bila pojavnost suhega kašlja značilno ($p < 0,05$) manjša pri bolnikih, zdravljenih z valsartanom, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (2,6 % proti 7,9 %). V kliničnem preizkušanju, ki je zajelo bolnike z anamnezo suhega kašlja med zdravljenjem z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, se je pri bolnikih, ki so dobivali valsartan, kašelj pojavil v 19,5 %, pri bolnikih, ki so dobivali enega od tiazidnih diuretikov, v 19 %, pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, pa v 68,5 % ($p < 0,05$).

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, pri tem pa ne vpliva na srčno frekvenco. Antihipertenzivni učinek pri večini bolnikov nastopi v 2 urah po enkratnem peroralnem odmerku, največje znižanje krvnega tlaka pa nastopi po 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerku. Pri ponavljajočem se odmerjanju se največje znižanje krvnega tlaka ob kateremkoli odmerku pri večini bolnikov doseže v 2 do 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja. S kombinacijo s hidroklorotiazidom dosežemo znatno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Neadne ukinitve valsartana ne povezujejo s povratno hipertenzijo niti z drugimi neželenimi kliničnimi dogodki.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo valsartan zmanjša izločanje albumina s sečem. V raziskavi MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina s sečem, ki je posledica učinka valsartana (80 do 160 mg 1-krat na dan), v primerjavi z amlodipinom (5 do 10 mg 1-krat na dan) pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (srednja starost: 58 let; 265 moških) in mikroalbuminurijo (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ali visokim krvnim tlakom in ohranjeno ledvično funkcijo (krvni kreatinin < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina s sečem pri valsartanu zmanjšalo (-24,2 µg/min; 95-% IZ: -40,4 do -19,1) za 42 % ($p < 0,001$), pri amlodipinu pa za približno 3 % (-1,7 µg/min; 95-% IZ: -5,6 do 14,9), kljub podobnemu znižanju krvnega tlaka v obeh skupinah. V raziskavi DROP (The Diovan Reduction of Proteinuria) so proučevali učinkovitost valsartana glede na zmanjšanje izločanja albumina s sečem pri 391 hipertenzivnih bolnikih (KT = 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2, albuminurijo (srednja vrednost = 102 µg/min; 20–700 µg/min) in ohranjeno ledvično funkcijo (srednji serumski kreatinin = 80 µmol/l). Bolnike so naključno razvrstili k zdravljenju z enim od 3 odmerkov valsartana (160, 320 ali 640 mg 1-krat na dan) in jih zdravili 30 tednov. Namen raziskave je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina s sečem pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih se je izločanja albumina s sečem v odstotkih pri bolnikih, ki so jemali 160 mg odmerke valsartana, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo značilno zmanjšalo, in sicer za 36 % (95-% IZ: 22 do 47 %), pri bolnikih, ki so jemali 320 mg valsartana, pa za 44 % (95-% IZ: 31 do 54%). Sklep raziskave je bil, da je valsartan v odmerkih 160 do 320 mg pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 klinično pomembno zmanjšal izločanje albumina s sečem.

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).

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

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

Hidroklorotiazid

Glavno mesto delovanja tiazidnih diuretikov je v ledvičnem distalnem zavitem tubulu. V ledvični skorji je receptor z veliko afiniteto in s primarnim vezavnim mestom za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta natrijevega klorida v distalnem zavitem tubulu. Tiazidi delujejo prek zaviranja skupnega prenašalca Na^+Cl^- , morda s tekmovanjem za kloridno mesto, kar vpliva na mehanizme reabsorpcije elektrolitov. Neposredno delujejo tako, da povečajo izločanje natrija in klorida v približno enakih količinah, posredno pa tako, da se zaradi diuretičnega učinka zmanjša volumen plazme. Posledično se s tem poveča aktivnost plazemskega renina, izločanje aldosterona in izguba kalija s sečem, koncentracija kalija v serumu pa se zmanjša. Povezavo renin-aldosteron posreduje angiotenzin II, zato je med sočasnim zdravljenjem z valsartanom zmanjšanje ravni kalija v serumu manj izrazito kot pri monoterapiji s hidroklorotiazidom.

Nemelanomski kožni rak:

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan in hidroklorotiazid

Sistemska uporabnost hidroklorotiazida se pri zaužitju hkrati z valsartanom zmanjša za približno 30 %. Sočasno zaužitje hidroklorotiazida pa ne vpliva bistveno na kinetiko valsartana. Opisano medsebojno delovanje nima nobenega vpliva na uporabo kombinacije valsartana in hidroklorotiazida,

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

saj se je v nadzorovanih kliničnih raziskavah pokazal jasen antihipertenzivni učinek, in sicer večji kot pri uporabi vsakega posameznega zdravila ali placeba.

Valsartan

Absorpcija

Pri peroralnem jemanju samega valsartana doseže valsartan največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Njegova srednja absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za približno 40 % in največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za približno 50 %, približno 8 ur po odmerku pa je koncentracija valsartana v plazmi pri jemanju na poln in prazen želodec podobna. Zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato ga lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Porazdelitvena prostornina valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem dajanju okrog 17 litrov, kar kaže, da se v tkiva ne porazdeljuje v veliki količini. Veliko se ga veže na serumske beljakovine (94 do 97 %), večinoma na serumski albumin.

Biotransformacija

Biološko se presnavlja malo valsartana, saj je samo približno 20 % odmerka v obliki presnovkov. V plazmi so odkrili majhno koncentracijo hidroksi presnovka (manj kot 10 % valsartanove AUC). Ta presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan ima multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Primarno se izloča z blatom (približno 83 % odmerka) in sečem (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Očistek valsartana iz plazme je po intravenskem dajanju okrog 2 l/uro, njegov očistek iz seča pa 0,62 l/uro (približno 30 % skupnega očistka). Razpolovna doba 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

Pri nekaterih starejših osebah so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu kot pri mlajših osebah, vendar kot kaže ta razlika ni klinično pomembna.

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

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

Okvara ledvic

Bolnikom s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 30-70 ml/min, ki jemljejo fiksno kombinacijo valsartan in hidroklorotiazid v skladu s priporočenim odmerjanjem, ni treba prilagajati odmerkov.

Za bolnike s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in bolnike na dializi ni podatkov o fiksni kombinaciji valsartana in hidroklorotiazida. Valsartan se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi in ga z dializo ne moremo odstraniti, medtem ko hidroklorotiazid z dializo lahko odstranimo.

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 raziskavi so pri bolnikih z blago (n = 6) do zmerno (n = 5) okvaro jeter ugotovili približno dvakrat večjo izpostavljenost valsartanu kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

O uporabi valsartana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni podatkov (glejte poglavje 4.3). Bolezen jeter ne vpliva pomembno na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Potencialno peroralno toksičnost kombinacije valsartana in hidroklorotiazida so preizkušali na podganah in marmozetkah v raziskavah, ki so trajale do 6 mesecev. Pri tem niso prišli do nobene ugotovitve, zaradi katere bi prepovedali uporabo terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

Spremembe, ki so jih ugotovili v dolgotrajnih raziskavah toksičnosti kombinacije, je najverjetneje povzročilo farmakološko delovanje valsartana. Toksikološki tarčni organ so bile ledvice, reakcija pa je bila pri marmozetkah izrazitejša kot pri podganah. Kombinacija je povzročila okvaro ledvic (nefropatija s tubulno bazofilijo, povečanje koncentracije sečnine, kreatinina in kalija, povečanje količine seča in elektrolitov v seču), verjetno zaradi sprememb ledvične hemodinamike. Pri podganah so spremembe povzročili odmerki valsartana, večji od 30 mg/kg telesne mase na dan, in hidroklorotiazida, večji od 9 mg/kg telesne mase na dan, pri marmozetkah pa se je to zgodilo pri 10 mg/kg telesne mase valsartana na dan in 3 mg/kg telesne mase hidroklorotiazida na dan. Odmerki pri podganah ustrezajo 0,9- in 3,5-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida za človeka, izračunanemu za mg/m². Odmerki pri marmozetkah ustrezajo 0,3- in 1,2-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida za človeka, izračunanemu za mg/m². (Izračuna temeljita na uporabi peroralnega odmerka po 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in na telesni masi bolnika 60 kg).

Veliki odmerki valsartana in hidroklorotiazida (večji od 100 + 31 mg/kg telesne mase na dan pri podganah in 30 + 9 mg/kg telesne mase na dan pri marmozetkah) so povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvničk (število rdečih krvničk, hemoglobin, hematokrit). Odmerki pri podganah ustrezajo 3- in 12-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida za človeka, izračunanemu za mg/m². Odmerki pri marmozetkah ustrezajo 0,9- in 3,5-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida, izračunanemu za mg/m². (Izračuna temeljita na uporabi peroralnega odmerka po 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in na telesni masi bolnika 60 kg).

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

Pri marmozetkah so ugotovili poškodbe želodčne sluznice (pri odmerkih, večjih od 30 + 9 mg/kg telesne mase na dan). Kombinacija je povzročila tudi hiperplazijo aferentnih arteriol v ledvicah (pri odmerkih od 600 + 188 mg/kg telesne mase na dan pri podganah in pri odmerkih od 30 + 9 mg/kg telesne mase na dan pri marmozetkah). Odmerki pri marmozetkah ustrezajo 0,9- in 3,5-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida za človeka, izračunanemu za mg/m². Odmerki pri podganah ustrezajo 18- in 73-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida za človeka, izračunanemu za mg/m². (Izračuna temeljita na uporabi peroralnega odmerka po 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in na telesni masi bolnika 60 kg).

Naštete spremembe so verjetno posledica farmakološkega učinka velikih odmerkov valsartana (zaviranje z angiotenzinom II povzročene inhibicije sproščanja renina, s stimulacijo celic, ki tvorijo renin) in se pojavljajo tudi pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze. Kaže, da te ugotovitve niso pomembne za uporabo terapevtskih odmerkov valsartana pri ljudeh.

Kombinacije valsartana in hidroklorotiazida niso preizkušali glede mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti, ker ni bilo nobenih dokazov o kakršnemkoli medsebojnem delovanju obeh snovi. Ta preizkušanja so opravili ločeno z valsartanom in s hidroklorotiazidom, pri čemer niso opazili nobenih znakov mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti za valsartan in mutagenosti ali lomljenja kromosomov za hidroklorotiazid. Na nekaj eksperimentalnih modelih so opazili karcinogeno delovanje hidroklorotiazida, vendar pa dokazi niso zanesljivi.

Pri podganah je dajanje toksičnih odmerkov valsartana za samice (600 mg/kg telesne mase na dan) v zadnjih dneh gestacije in med laktacijo povzročilo manjše preživetje, manjše povečanje telesne mase in zastoj v razvoju (okvare uhlja in ušesnega kanala) pri potomcih (glejte poglavje 4.6). Odmerki pri podganah (600 mg/kg na dan) so bili približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za človeka, izračunano za mg/m² (pri izračunih je upoštevan peroralni odmerek po 320 mg na dan in bolnik s telesno maso 60 kg). Pri podganah in kuncih so bile ugotovitve o kombinaciji valsartana in hidroklorotiazida podobne. V raziskavah o vplivu kombinacije valsartana in hidroklorotiazida na razvoj zarodka in ploda (segment II) podgan in kuncev ni bilo ugotovitev, ki bi kazale na teratogenost. Toda v povezavi s toksičnimi odmerki za samice so zasledili toksične učinke na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470b)
premreženi natrijev karmelozat
povidon K-25
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172) – samo v 80 mg/12,5 mg in 160 mg/25 mg filmsko obloženih tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

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

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/09/01596/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 11. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 12. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 12. 2023