

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valsartan hidroklorotiazid Lek 80 mg /12,5 mg filmsko obložene tablete
Valsartan hidroklorotiazid Lek 160 mg /12,5 mg filmsko obložene tablete
Valsartan hidroklorotiazid Lek 160 mg /25 mg filmsko obložene tablete
Valsartan hidroklorotiazid Lek 320 mg /12,5 mg filmsko obložene tablete
Valsartan hidroklorotiazid Lek 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 obložena tableta

Valsartan hidroklorotiazid Lek 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžna, ovalna, rahlo konveksna filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "HGH" na eni in "CG" na drugi strani.

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

Temno rdeča, ovalna, rahlo konveksna filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "HHH" na eni in "CG" na drugi strani.

Valsartan hidroklorotiazid Lek 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rjavo-oranžna, ovalna, rahlo konveksna filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "HXX" na eni in "NVR" na drugi strani.

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

Rožnata, ovalna, filmsko obložena tableta s posnetim robom, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni in "HIL" na drugi strani.

Valsartan hidroklorotiazid Lek 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rumena, ovalna, filmsko obložena tableta s posnetim robom, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni in "CTI" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek z že pripravljeno kombinacijo odmerkov je indicirano za bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valsartan hidroklorotiazid Lek 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 s hidroklorotiazidom, velja razmisliti o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo, kadar je to klinično primerno. Pri tem je treba upoštevati priporočeno zaporedje zviševanja odmerka posamezne učinkovine.

Po uvedbi zdravljenja je treba oceniti klinični odziv na zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek. 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 Valsartan hidroklorotiazid Lek 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.

Če po 8 tednih uporabe zdravila Valsartan hidroklorotiazid Lek 320 mg/25 mg ni vidnega dodatnega antihipertenzivnega učinka, je treba razmisliti o uvedbi dodatnega ali drugega antihipertenzivnega zdravila (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (stopnja glomerularne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) ni treba prilagajati odmerka. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in anurijo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara 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 treba prilagajati odmerka hidroklorotiazida. Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali z biliarno cirozo in holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrični bolniki

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

Način uporabe

Zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek je mogoče jemati s hrano ali brez nje, treba pa ga je zaužiti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni 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 inolestaza.
- Huda okvara ledvic ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Sočasna uporaba zdravila Valsartan hidroklorotiazid Lek in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremembe elektrolitov v serumu

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, antikaliuretičnih diuretikov (varčevalni s kalijem), 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

Pri zdravljenju s tiazidnimi diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, so poročali o hipokaliemiji. Priporočeno je pogosto spremljanje 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 hiperkalcemije. 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 prejemajo 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 prejemajo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z zdravilom Valsartan hidroklorotiazid Lek pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valsartan hidroklorotiazid Lek odpraviti.

Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali z 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 s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali s smrtjo. Pregled bolnikov s srčnim popuščanjem ali po miokardnem infarktu mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Uporaba zdravila Valsartan hidroklorotiazid Lek 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 Valsartan hidroklorotiazid Lek povezana z okvarjenim delovanjem ledvic. Ti bolniki ne smejo uporabljati zdravila Valsartan hidroklorotiazid Lek.

Stenoza ledvične arterije

Bolniki z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice za zdravljenje hipertenzije ne smejo uporabljati zdravila Valsartan

hidroklorotiazid Lek, 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 Valsartan hidroklorotiazid Lek, saj njihov renin-angiotenzin sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (glejte poglavje 4.2) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z okvaro ledvic je priporočljivo med uporabo zdravila Valsartan hidroklorotiazid Lek redno kontrolirati serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline.

Presaditev ledvic

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

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Tiazide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že manjše spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo.

Anamneza angioedema

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati valsartana/hidroklorotiazida (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 zdravil za zniževanje krvnega sladkorja.

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 jemanje tiazidov prekiniti.

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, akutni glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino, ki se običajno pojavita v nekaj urah do tednih po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe hidroklorotiazida. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

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 ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

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, antagonisti angiotenzinskih receptorjev II ali s tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Ker se s tiazidi ledvični očistek litija zmanjša, se verjetno poveča tveganje za toksičnost litija z uporabo kombinacije valsartan/hidroklorotiazid. 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

Kombinacija valsartan/hidroklorotiazid lahko poveča učinek drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (na primer gvanetidin, metildopa, vazodilatatorji, zaviralcev ACE, ARB, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in DRI (*Direct Renin Inhibitors*)).

Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Lahko pride do zmanjšane odziva na presorske amine. Klinični pomen tega učinka ni jasen, vendar ne do take mere, da jih iz tega razloga ne bi uporabljali.

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAIDs-non-steroidal-ant-inflammatory drugs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2), z acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili (NSAIDs).

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba kombinacije valsartan/hidroklorotiazid in nesteroidnih protivnetnih zdravil poslabša delovanje ledvic in zviša koncentracijo kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena spremljanje delovanja ledvic in zadosten vnos tekočin.

Interakcije v zvezi z valsartanom

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) z ARB, ACEI, ali aliskirenom

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

Sočasna uporaba ni priporočena

Antikaliuretični diuretiki, kalijevi 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

Rezultati *in vitro* študije kažejo, da je valsartan substrat za jetrni privzemni prenašalec OATP1B1/OATP1B3 in za jetrni izločevalni prenašalec MRP2. Klinični pomen tega spoznanja ni znan. Sočasno dajanje zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampin, ciklosporin) ali izločevalnega prenašalca (npr. ritonavir) lahko poveča sistemsko

izpostavljenost valsartanu. Potrebna je ustrezna previdnost pri začetku ali zaključku sočasnega zdravljenja s takimi zdravili.

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 Valsartan hidroklorotiazid Lek (glejte interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom).

Interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Zdravila, ki vplivajo na raven kalija v serumu

Hipokalemični učinek hidroklorotiazida lahko poveča sočasna uporaba 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 ventrikularno tahikardijo (torsades de pointes)

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

Zdravila, ki vplivajo na serumske ravni natrija

Hiponatremični učinek diuretikov se lahko okrepi ob sočasni uporabi zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki, itd. 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 s kalcijevimi solmi lahko povzroči hiperkalcemijo pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali z vitaminom D povzročenimi stanji) zaradi povečane tubulne reabsorpcije kalcija.

Zdravila za zdravljenje diabetesa (peroralne oblike in insulin)

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

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.

Antiholinergiki in druga zdravila, ki vplivajo na hitrost praznjenja želodca

Antiholinergična sredstva (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih in njim podobnih diuretikov, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa je pričakovati, da lahko prokinetična zdravila, kakršno je cisaprid, zmanjšajo biološko uporabnost tiazidnih in njim podobnih diuretikov.

Amantadin

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

Ionske izmenjevalne smole

Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole tako, da se hidroklorotiazid vzame najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

Citostatiki

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

Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (na primer tubokurarin)

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, na primer derivatov kurara.

Ciklosporin

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

Alkohol, barbiturati ali narkotiki

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov z učinkovinami, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z neposredno vazodilatacijo), lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

Metildopa

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali 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, oligohidramniji, 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 prejele antagonist 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 Valsartan hidroklorotiazid Lek 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.

Plodnost

O vplivu valsartana in hidroklorotiazida na plodnost ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu kombinacije valsartan/hidroklorotiazida 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, 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 preskušanjih.

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 pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki 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 pogostnost 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 pogostnost nekardiogeni pljučni edem

Bolezni prebavil

Zelo redki driska

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni mialgija

Zelo redki artralgijska

Bolezni sečil

Neznana pogostnost okvarjeno delovanje ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni utrujenost

Preiskave

Neznana pogostnost zvišana koncentracija sečne kisline v serumu, zvišana koncentracija bilirubina in kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, zvišana koncentracija dušika sečnine 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 Valsartan hidroklorotiazid Lek, čeprav jih niso opažali v kliničnih preskušanjih ali v času po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 2. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana pogostnost znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

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

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni	vertoglavica
---------	--------------

Žilne bolezni

Neznana pogostnost	vaskulitis
--------------------	------------

Bolezni prebavil

Občasni	bolečine v trebuhu
---------	--------------------

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost	zvišane vrednosti testov delovanja jeter
--------------------	--

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost	angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje
--------------------	--

Bolezni sečil

Neznana pogostnost	odpoved ledvic
--------------------	----------------

Preglednica 3. Pogostnosti neželenih učinkov hidroklorotiazida

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
Zelo redki	agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga, aplastična anemija
Neznana pogostnost	

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki	preobčutljivostne reakcije
------------	----------------------------

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti	hipokaliemija, hiperlipidemija (predvsem pri visokih odmerkih)
Pogosti	hiponatriemija, hipomagneziemija, hiperurikemija
Redki	hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija in poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
Zelo redki	hipokloremična alkaloza

Psihiatrične motnje

Redki	depresija, motnje spanja
-------	--------------------------

Bolezni živčevja

Redki	glavobol, omotičnost, parestezija
-------	-----------------------------------

Očesne bolezni

Redki	okvara vida
Neznana pogostnost	akutni glavkom zaprtega zakotja, odstop žilnice

Srčne bolezni

Redki	srčne aritmije
-------	----------------

Žilne bolezni

Pogosti	ortostatska hipotenzija
---------	-------------------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki	dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom
------------	---

Bolezni prebavil

Pogosti	izguba apetita, blaga navzea in bruhanje
Redki	obstipacija, nelagodje v prebavilih, driska
Zelo redki	vnetje trebušne slinavke

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki	intrahepatična holestaza ali ikterus
-------	--------------------------------------

Bolezni sečil

Neznana pogostnost	motnja delovanja ledvic, akutna ledvična odpoved
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	urtikarija in druge vrste izpuščajev
Redki	fotosenzitivnost
Zelo redki	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza, reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa
Neznana pogostnost	multiformni eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Neznana pogostnost	pireksija, astenija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana pogostnost	mišični krči
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	impotenca
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Neznana pogostnost	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)*

*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 zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok. Poleg tega lahko pri prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida pride do naslednjih znakov in simptomov: do navzeje, 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 izločati 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

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 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v primerjavi z uporabo samo hidroklorotiazida 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) ali z 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 ≥ 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 ≥ 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 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, z aktivno učinkovino nadzorovanem kliničnem preskušanju, bolnikov z neustrezno uravnanim krvnim tlakom z 12,5 mg odmerkom hidroklorotiazida, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg značilno večje (12,4/7,5 mm Hg) kot pri hidroklorotiazidu 25 mg (5,6/2,1 mm Hg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg odzval (krvni tlak < 140/90 mm Hg ali znižanje SKT za ≥ 20 mm Hg ali DKT za ≥ 10 mm Hg) značilno večji odstotek bolnikov (50 %) kot na hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepi, z zdravilno 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 mm Hg) in kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mm Hg), kot pri valsartanu 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). 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 krvni tlak < 90 mm Hg ali znižanje za ≥ 10 mm Hg) značilno večji odstotek bolnikov (68 % oz. 62 %) kot na valsartan 160 mg (49 %).

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi, zasnovani na faktorskem preskušanju, 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 krvnega tlaka značilno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mm Hg) kot pri placebo (1,9/4,1 mm Hg), ter hidroklorotiazidu 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg) in 25 mg (12,7/9,3 mm Hg) ali valsartanu 160 mg (12,1/9,4 mm Hg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg ali 160/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mm Hg ali znižanje za ≥ 10 mm Hg) 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 slepem, randomiziranem z zdravilno učinkovino nadzorovanem kliničnem preskušanju bolnikov z neustrezno uravnanim krvnim tlakom s 320 mg odmerkom valsartana so bili opažene značilno večje povprečne vrednosti zmanjšanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka, za oba, tako za kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 320 mg/25 mg (15,4/10,4 mm Hg), kot tudi za valsartan/hidroklorotiazid 320 mg/12,5 mg (13,6/9,9 mm Hg) v primerjavi z valsartanom 320 mg (6,1/5,8 mm Hg). Razlika v znižanju sistoličnega krvnega tlaka med 320 mg/25 mg in 320 mg/12,5 mg odmerkom je ravno tako statistično značilna. Dodatno se je značilno večji odstotek bolnikov odzval (diastolični krvni tlak <90 mm Hg ali znižanje ≥ 10 mm Hg) s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 320 mg/25 mg (75 %) in 320 mg/12,5 mg (69 %) v primerjavi z valsartanom 320 mg (53 %).

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

V kontroliranih kliničnih študijah s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je prišlo do od 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 srčno-žilne bolezni in smrt.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT1, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT1 z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrite receptorje podvrste AT2, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT1. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT1 in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT1 kot za receptorje AT2. Ni

znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za srčno-žilno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE, znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, pomembno ($P < 0,05$) manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %). 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 enkratnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Do največjega znižanja krvnega tlaka po večkratnem odmerjanju pride pri kateremkoli odmerku v 2-4 tednih in to znižanje se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

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

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

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

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

Hidroklorotiazid

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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 ta najvišjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8 ure po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC pa ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (t_{max} približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno z odmerkom v terapevtskem razponu. Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima majhen klinični 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 obliki nespremenjene učinkovine. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, akumulacija pa je ob odmerjanju enkrat na dan, minimalna. 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 bolniki

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 stopnjo glomerularne filtracije (GFR) 30-70 ml/min, ki jemljejo zdravilo Valsartan hidroklorotiazid Lek v skladu s priporočenim odmerjanjem, odmerkov ni treba prilagajati.

O uporabi valsartan/hidroklorotiazida 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 okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je 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. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je hidroklorotiazid kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

V farmakokinetičnih preizkušanjih 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/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,3 oziroma 1,2-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika).

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/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika).

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

Zgoraj opisane učinke pripisujejo farmakološkemu delovanju 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 s hidroklorotiazidom in pri tem niso opažali 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 (nepriprasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika). Podobne izsledke so opažali pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid pri podganah in kuncih. V študijah embriofetalnega razvoja (segmenta II) pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid na podganah in kuncih niso zasledili teratogenosti, opažali pa so toksično delovanje na plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga

Valsartan hidroklorotiazid Lek 80 mg/12,5 mg
hipromeloza
makrogol 8000

174542

smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Valsartan hidroklorotiazid Lek 160 mg /12,5mg:

hipromeloza
makrogol 8000
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Valsartan hidroklorotiazid Lek 160 mg/25 mg:

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E 171)
železov oksid, rdeči (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
črni železov oksid (E 172)

Valsartan hidroklorotiazid Lek 320 mg/12,5 mg:

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E 171)
rdeči železov oksid (E 172)
črni železov oksid (E 172)

Valsartan hidroklorotiazid Lek 320 mg/25 mg:

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Valsartan hidroklorotiazid Lek 80 mg/12,5 mg, -160 mg/12,5 mg, -160 mg/25 mg, -320 mg/12,5 mg, -320 mg/25 mg filmsko obložene tablete:
3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Valsartan hidroklorotiazid Lek 80 mg/12,5 mg, -160 mg/12,5 mg, -160 mg/25 mg filmsko obložene tablete:

174542

PVC/PVDC/Al pretisni omoti

PVC/PE/PVDC/Al pretisni omoti

PA/AL/PVC/Al pretisni omoti

Velikosti pakiranja: eno pakiranje vsebuje 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Valsartan hidroklorotiazid Lek 320 mg/12,5 mg, -320 mg/25 mg filmsko obložene tablete:

PVC/PVDC/Al pretisni omoti

PA/AL/PVC/Al pretisni omoti

Velikosti pakiranja: eno pakiranje vsebuje 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/11/01599/001-208

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.09.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 28.12.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.03.2021