

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

1. IME ZDRAVILA

Valsacombi 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Valsacombi 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

	320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete	320 mg/25 mg filmsko obložene tablete
laktoza	100,70 mg	88,83 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

320 mg/12,5 mg: Filmsko obložene tablete so roza barve, ovalne, izbočene na obeh straneh.

320 mg/25 mg: Filmsko obložene tablete so blede rumene barve, ovalne, izbočene na obeh straneh, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila Valsacombi 320 mg/12,5 mg je 1 filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Valsacombi 320 mg/25 mg je 1 filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Priporočeno je prilagajanje odmerkov posameznih učinkovin zdravila. Pri povečanju odmerka posamezne učinkovine je treba vsakega bolnika spremljati, da ne bi prišlo do hipotenzije in drugih neželenih učinkov.

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

Po uvedbi zdravljenja je treba oceniti klinični odziv na zdravilo Valsacombi. Če krvni tlak še vedno ni urejen, je odmerek mogoče povečati s povečevanjem odmerka ene ali druge učinkovine zdravila do največjega priporočenega odmerka kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 320 mg/25 mg.

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

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 do 8 tednov zdravljenja, kar je treba upoštevati v obdobju prilagajanja odmerkov.

Če po 8 tednih jemanja zdravila Valsacombi 320 mg/25 mg ni opaziti ustreznega dodatnega učinka, je treba razmisliti o uvedbi dodatnega antihipertenzivnega zdravila (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Način uporabe

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

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

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 za bolnike s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) in z anurijo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerka 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

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrična populacija

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na valsartan, hidroklorotiazid, druga sulfonamidna zdravila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in 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 elektrolitov v serumu

Valsartan

Sočasno jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin itd.), ni priporočljivo. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

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

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

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, je bilo povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, povečujejo izločanje magnezija s sečem, kar lahko pripelje do hipomagneziemije. Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija, kar lahko pripelje do hiperkalcemije.

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

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali s hipovolemijo

Bolnike, ki jemljejo tiazidne diuretike, vključno s hidroklorotiazidom, je treba spremljati glede možnih kliničnih znakov neravnovesja tekočin ali elektrolitov.

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki jemljejo velike odmerke diuretikov, po začetku zdravljenja z zdravilom Valsacombi redko pride do simptomatske hipotenzije.

Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valsacombi.

Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali z drugimi boleznimi, pri katerih je spodbujen reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem

Pri bolnikih, pri katerih je ledvično delovanje lahko odvisno od delovanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema (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, 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 dokončno raziskana.

Zato ni mogoče izključiti, da bi jemanje kombinacije valsartana in hidroklorotiazida zaradi zaviranja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema lahko povzročilo ledvično okvaro. Ti bolniki ne smejo jemati zdravila Valsacombi.

Stenoza ledvične arterije

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

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Valsacombi, saj njihov reninsko-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je posebna pozornost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in s kreatininskim očistkom ≥ 30 ml/min ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi zdravila Valsacombi pri bolnikih z ledvično okvaro je priporočljivo redno spremljati serumske koncentracije kalija, kreatinina in sečne kisline.

Presaditev ledvic

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

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro 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

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

progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost, saj lahko manjše spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov vodijo v hepatično komo.

Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, ki je lahko vključeval otekanje grla in glotisa z obstrukcijo dihalne poti in/ali otekanje v obraz, ustnice, žrelo in/ali jezik; pri nekaterih od teh bolnikov je predhodno prišlo do angioedema pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE. Pri bolnikih, pri katerih pride do angioedema, je treba takoj prekiniti uporabo zdravila Valsacombi, pa tudi kasneje ga ne smejo več jemati (glejte poglavje 4.8).

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno z valsartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Sistemiški eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemiški eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in povečajo serumske koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Tiazidi lahko zmanjšujejo izločanje kalcija s sečem in povzročajo občasno rahlo povečanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih presnovnih motenj kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prisotnega hiperparatiroidizma. Pred preiskavami delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

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

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni 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 vidne ostrine ali bolečine v očeh in se praviloma

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

pojavi v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi do trajne izgube vida.

Osnovno zdravljenje je čim hitrejše 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.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkalemijo 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 dihalo

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

Interakcije z valsartanom in s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

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

Pri sočasni uporabi z zaviralcev ACE in tiazidov, 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 priporočena. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujno, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Druga antihipertenzivna zdravila

Zdravilo Valsacombi lahko poveča učinek drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (npr. gvanetidina, metildope, vazodilatatorjev, zaviralcev ACE, 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, da navedenih snovi ne bi uporabljali.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z več kot 3 g acetilsalicilne kisline na dan in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Valsacombi in nesteroidnih protivnetnih zdravil poslabša delovanje ledvic in poveča koncentracijo kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati ledvično delovanje in poskrbeti za zadosten vnos tekočin.

Interakcije 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).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko povečajo koncentracijo kalija

Če ocenite, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, treba uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočljivo spremljati 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

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katerokoli od naslednjih učinkovin: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom in glibenklamidom. Pri sočasni uporabi digoksina in indometacina lahko pride do interakcij s hidroklorotiazidom v zdravilu Valsacombi (glejte interakcije s hidroklorotiazidom).

Interakcije s hidroklorotiazidom

PI_Text086343_1	- Updated:	Page 6 of 19
-----------------	------------	--------------

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

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu

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

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

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes

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

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu

Hiponatriemično delovanje diuretikov se lahko stopnjuje pri sočasni uporabi zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki in podobno. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je priporočena previdnost.

Glikozidi digitalisa

Lahko pride do hipokaliemije ali hipomagneziemije, obe sta neželena učinka, ki ju povzročajo tiazidi in povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

Kalcijeve soli in vitamin D

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje 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 (peroralne oblike in inzulin)

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnih zdravil.

Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitno ledvično odpovedovanje, povezano 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)

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

Antiholinergična sredstva in ostala zdravila, ki vplivajo na želodčno motiliteto

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

Amantadin

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

Tiazidni diuretiki povečajo nevarnost za pojav neželenih učinkov amantadina.

Ionske izmenjevalne smole

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

Citotoksična sredstva

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

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (na primer tubokurarin)

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

Ciklosporin

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

Alkohol, barbiturati ali narkotiki

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in substanc, ki prav tako znižujejo krvni tlak (z zaviranjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčnega sistema ali z neposrednim vazodilatatornim delovanjem) lahko stopnjuje ortostatsko hipotenzijo.

Metildopa

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali 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 ledvično odpoved, 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 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 kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, 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,

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

zapravljena zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkalemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte 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 skozi posteljico. 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 Valsacombi med dojenjem ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Valsacombi na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni po organskih sistemih razvrščeni neželeni učinki, ki so jih opisovali v kliničnih študijah, in laboratorijski izvidi, ki so se pogosteje pojavljali pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v primerjavi s placebom, pa tudi neželeni učinki iz posameznih poročil iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Pri zdravljenju s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida lahko pride tudi do neželenih učinkov, ki so znani pri uporabi vsake posamezne učinkovine, a jih v kliničnih študijah niso opazili.

Neželeni učinki, predstavljeni v nadaljevanju, so glede na pogostnost definirani kot:

- 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov valsartana in hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje

občasni dehidracija

Bolezni živčevja

zelo redki omotica

občasni parestezija

pogostnost neznana sinkopa

Očesne bolezni

PI_Text086343_1	- Updated:	Page 9 of 19
-----------------	------------	--------------

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 diareja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni mialgija

zelo redki artralgijska

Bolezni sečil

neznana pogostnost moteno ledvično delovanje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni utrujenost

Preiskave

neznana pogostnost povečana koncentracija sečne kisline v serumu, povečana koncentracija bilirubina v serumu, povečana koncentracija kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, povečana koncentracija dušika sečnine v krvi, nevtropenija

Drugi podatki o posameznih sestavinah zdravila

Drugi neželeni učinki, ki so jih opisovali pri posamezni učinkovini, bi lahko bili tudi neželeni učinki pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida, čeprav jih niso opažali v kliničnih študijah ali po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

neznana pogostnost zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšana vrednost 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

pogostni vrtoglavica

Žilne bolezni

neznana pogostnost vaskulitis

Bolezni prebavil

pogosti bolečine v trebuhu

zelo redki intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana pogostnost zvišane vrednosti testov jetrnega delovanja

Bolezni kože in podkožja

neznana pogostnost angioedem, izpuščaj, srbenje

Bolezni sečil

neznana pogostnost ledvična odpoved

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov hidroklorotiazida

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

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

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

pogostnost neznana Nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki trombocitopenija, včasih s purpuro

zelo redki agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, depresija 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 alkalozia

Psihiatrične motnje

redki depresija, motnje spanja

Bolezni živčevja

redki glavobol, omotica, parestezija

Očesne bolezni

redki okvara vida

neznana pogostnost 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 pljučnico in pljučnim edemom, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

pogosti izguba apetita, blaga navzea in bruhanje

redki obstipacija, nelagodje v trebuhu, diareja

zelo redki vnetje trebušne slinavke

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki intrahepatična holestaza ali ikterus

Bolezni sečil

neznana pogostnost okvara ledvic, akutna ledvična odpoved

Bolezni kože in podkožja

pogosti urtikarija in druge vrste izpuščajev

redki fotosenzitivnost

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

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

PI_Text086343_1	- Updated:	Page 11 of 19
-----------------	------------	---------------

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja ter vrste in 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 odstraniti 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

Oznaka ATC: C09DA03.

Valsartan in hidroklorotiazid

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 320 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartana in hidroklorotiazida 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) in valsartana in hidroklorotiazida 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo valsartana 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Tudi razlika znižanja sistoličnega krvnega tlaka med jemanjem odmerkov 320/25 mg in 320/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan in hidroklorotiazid 320/25 mg (75 %) in 320/12,5 mg (69%) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 320 mg (53 %).

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

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

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 320 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacij valsartana in hidroklorotiazida 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) in valsartan/ hidroklorotiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo valsartana 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Tudi razlika znižanja sistoličnega krvnega tlaka med jemanjem odmerkov 320/25 mg in 320/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (diastolični krvni tlak <90 mmHg ali znižanje za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (75 %) in 320/12,5 mg (69%) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 320 mg (53 %).

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

V kontroliranih kliničnih študijah s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je prišlo do zmanjšanja koncentracije kalija v serumu, ki je bila odvisna od odmerka. Do zmanjšanja koncentracije kalija v serumu je prišlo pogosteje pri bolnikih, ki so jemali 25 mg hidroklorotiazida, kot pri tistih, ki so jemali 12,5 mg hidroklorotiazida. V kontroliranih kliničnih preizkušanjih s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je valsartan, ki zadržuje kalij, ublažil zmanjševanje koncentracije kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid.

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

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

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko povečana koncentracija angiotenzina II v plazmi spodbuja nezavrite receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima

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

delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-krat) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE), znane tudi kot kininaza II, ki angiotenzin I pretvarja 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 preizkušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostost suhega kašlja pri bolnikih, ki so dobivali valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so dobivali zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preizkušanju je pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem z zaviralcem ACE v anamnezi suh kašelj, do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Do največjega znižanja krvnega tlaka po večkratnem odmerjanju pride pri kateremkoli odmerku v 2 do 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 z urinom (urinary albumin excretion – UAE). V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom – Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenjevali zmanjšanje izločanja albumina z urinom po jemanju valsartana (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 ledvičnim delovanjem (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-odstotni IZ od –40,4 do –19,1) pri zdravljenih z valsartanom in približno za 3 % (–1,7 µg/min; 95-odstotni IZ od –5,6 do 14,9) pri zdravljenih z amlodipinom kljub podobnemu obsegu znižanja krvnega tlaka pri obeh skupinah. V študiji o zmanjševanju proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria – DROP) so naprej proučevali 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 ledvičnim delovanjem (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od treh skupin z odmerki po 160, 320 ali 640 mg valsartana enkrat na dan, ki so jih jemali 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 jemanja 160 mg valsartana je bila sprememba izločanja albumina z urinom v odstotkih značilno manjša od izhodiščne vrednosti, kar za 36 % (95-odstotni IZ od 22 do 47 %), po jemanju 320 mg valsartana pa za 44 % (95-odstotni IZ od 31 do 54 %). Zaključili so, da se z jemanjem 160 do 320 mg valsartana pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom.

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

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 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 v približno enaki meri povečajo izločanje natrija in klorida, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem pa povzročijo povečanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter zmanjšanje koncentracije kalija v serumu. Povezavo med reninom in aldosteronom predstavlja angiotenzin II, zato je pri sočasnem jemanju valsartana zmanjšanje 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 in hidroklorotiazid

Sistemska biološka uporabnost hidroklorotiazida je pri sočasni uporabi valsartana za približno 30 % manjša. Sočasna uporaba hidroklorotiazida ne vpliva bistveno na kinetične lastnosti valsartana. Navedeno medsebojno delovanje na noben način ne vpliva na kombinirano uporabo valsartana in

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

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 peroralnem jemanju samo valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Njegova povprečna absolutna biološka uporabnost je 23-odstotna. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je približno 8 ur po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri preiskovancih, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu okrog 17 litrov, kar kaže, da se v tkiva ne porazdeli veliko valsartana. Močno pa se veže na beljakovine v serumu (94- do 97-odstotno), predvsem na albumin.

Biotransformacija

Biološko se transformira malo valsartana, saj je v obliki metabolitov mogoče prestreči le približno 20 % odmerka. 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). 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

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

Starejši

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 v primerjavi z zdravimi prostovoljci zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh.

Ledvična okvara

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

O uporabi kombinacije valsartana in 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 bolnikih z okvaro delovanja ledvic je povprečna najvišja koncentracija hidroklorotiazida zvišana, AUC povečana, hitrost izločanja urina pa zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Hidroklorotiazid je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

V farmakokinetični študiji pri bolnikih z blago (n = 6) do zmerno (n = 5) motnjo jetrnega delovanja 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 jetrnega delovanja ni (glejte poglavje 4.3). Jetrne bolezni ne vplivajo pomembno na farmakokinetične lastnosti hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Potencialno toksičnost kombinacije valsartana in hidroklorotiazida po peroralni uporabi so raziskovali na podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do šest mesecev. Ugotovili niso ničesar, kar bi nasprotovalo 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. Kombinacija je, verjetno zaradi spremenjene ledvične hemodinamike, povzročila ledvično okvaro (nefropatijo s tubulno bazofilijo, povečane koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi in kalija v serumu, povečan volumen urina in povečano količino elektrolitov v urinu pri odmerkih 30 mg valsartana/kg/dan + 9 mg hidroklorotiazida/kg/dan pri podganah in pri odmerkih 10 mg valsartana/kg/dan + 3 mg hidroklorotiazida/kg/dan pri marmozetkah). Pri podganah ti odmerki predstavljajo 0,9- oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,3- oziroma 1,2-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki, da gre za 320 mg peroralnega odmerka valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan za 60-kilogramskega bolnika.)

Uporaba velikih odmerkov kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 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- oziroma 12-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,9- oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za

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

človeka glede na mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki, da gre za 320 mg peroralnega odmerka valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan 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 največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². Pri podganah pa ti odmerki predstavljajo 18- oziroma 73-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana oziroma hidroklorotiazida za človeka glede na mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki, da gre za 320 mg peroralnega odmerka valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan za 60-kilogramskega bolnika.)

Opisane učinke pripisujejo farmakološkemu delovanju velikih odmerkov valsartana (preprečevanju zaviranja sproščanja renina, ki ga povzroča angiotenzin II, in spodbujanju 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 valsartana in hidroklorotiazida niso testirali glede mutagenosti, povzročanja lomljenja kromosomov ali karcinogenosti, ker ni bilo nobenih znakov za interakcije med učinkovinama. Te teste so opravili ločeno z valsartanom in s hidroklorotiazidom, pri čemer niso opažali 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 so za mater toksični odmerki (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem pri potomstvu povzročili zmanjšano preživetje, manjšo telesno maso, upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprti ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6). 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 za 60-kilogramskega bolnika). Podobne izsledke so opažali pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida pri podganah in kuncih. V študijah embriofetalnega razvoja (segmenta II) pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 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 (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) – samo v 320 mg/12,5 mg filmsko obloženih tabletah
rumeni železov oksid (E172) – samo v 320 mg/25 mg filmsko obloženih tabletah

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1 in 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/09/01596/037-064

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

14. 3. 2025