

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BELZID 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
BELZID 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena BELZID 80 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ena BELZID 160 mg/12,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi:

Ena filmsko obložena tableta zdravila BELZID 80 mg/12,5 mg vsebuje 29,72 mg laktoze monohidrat in 0,25 mg lecitina (vsebuje sojino olje).

Ena filmsko obložena tableta zdravila BELZID 160 mg/12,5 mg vsebuje 71,94 mg laktoze monohidrat in 0,50 mg lecitina (vsebuje sojino olje) in 0,56 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo BELZID 80 mg/12,5 mg: roza, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete velikosti 11 x 5,8 mm z oznako "V" na eni in "H" na drugi strani.

Zdravilo BELZID 160 mg/12,5 mg: rdeče, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete velikosti 15 x 6 mm z oznako "V" na eni in "H" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih

Zdravilo BELZID s fiksno kombinacijo učinkovin je indicirano pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Belzid 80 mg/12,5 mg ali zdravila Belzid 160 mg/12,5 mg je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan. Priporočeno je prilagajanje odmerkov posameznih učinkovin zdravila. Pri povečanju odmerka posamezne učinkovine je treba bolnika spremljati, da zmanjšamo tveganje za hipotenzijo ali druge neželene učinke.

Kadar je klinično primerno, je pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom, možen direkten prehod z monoterapije na zdravljenje s fiksno kombinacijo, pod pogojem, da se držimo priporočenega zaporedja prilagajanja odmerka posamezne učinkovine.

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

Znatni antihipertenzivni učinek se pojavi v 2 tednih. Pri večini bolnikov se največji učinek pojavi v 4 tednih. Pri nekaterih bolnikih pa je potrebno 4–8 tednov zdravljenja. To je treba upoštevati pri prilagajanju odmerkov.

Način uporabe

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min) ni treba prilagajati odmerka. Zaradi hidroklorotiazida je zdravilo Belzid kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Belzid je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrični bolniki

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za valsartan, hidroklorotiazid, druga sulfonamidna zdravila, sojino olje, arašidovo olje ali katerokoli pomožno snov
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min), anurija
- refraktorna hipokaliemija, hiponatriemija in hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremembe serumskih elektrolitov

Valsartan

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

Hidroklorotiazid

Pri zdravljenju s tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o hipokaliemiji. Priporoča se pogosto spremljanje serumske koncentracije kalija.

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

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

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

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

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

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

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali z načredujočo azotemijo in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Uporaba zdravila Belzid pri bolnikih s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ni bila ovrednotena.

Tako ni mogoče izključiti, da je zdravljenje z zdravilom Belzid zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron lahko povezano z okvaro delovanja ledvic. Zdravila Belzid pri teh bolnikih ne smemo uporabljati.

Stenoza ledvične arterije

Zdravila Belzid ne smejo jemati bolniki, ki imajo enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice, ker se lahko povečata koncentracija sečnine v krvi in serumska koncentracija kreatinina.

Primarni hiperaldosteronizem

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

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija

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

Okvara ledvic

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

Presaditev ledvic

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

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Belzid uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sistemski eritematozni lupus

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

Druge presnovne motnje

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

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

Fotosenzitivnost

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

Nosečnost

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

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so preobčutljivi za druge antagoniste angiotenzina II. Pri bolnikih z alergijami ali astmo obstaja večja verjetnost, da bo prišlo do preobčutljivostnih reakcij.

Intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze in malabsorpcija glukoze/galaktoze

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Lecitin

Če je bolnik preobčutljiv za arašide ali sojo, ne sme jemati tega zdravila.

Zdravilo Belzid 160mg/12,5mg vsebuje tudi sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje, povezano z valsartanom in s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

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

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Druga antihipertenzivna zdravila

Zdravilo Belzid lahko poveča učinke drugih antihipertenzivov (npr. zaviralcev angiotenzinske konvertaze, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Učinkovitost presornih aminov se lahko zmanjša, vendar ne za toliko, da bi bilo treba zdravljenje prekiniti.

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

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

Medsebojno delovanje, povezano z valsartanom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

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

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

Ni medsebojnega delovanja

V raziskavah medsebojnega delovanja z valsartanom niso odkrili klinično pomembnega medsebojnega delovanja valsartana in naslednjih zdravil: cimetidina, varfarina, furosemda, digoksina, atenolola, indometacina, hidroklorotiazida, amlodipina, glibenklamida. Digoksin in indometacin bi lahko medsebojno delovala z učinkovino hidroklorotiazid v zdravilu Belzid (glejte Medsebojno delovanje, povezano s hidroklorotiazidom).

Medsebojno delovanje, povezano s hidroklorotiazidom

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

Zdravila, ki so povezana z izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. kaliuretični diuretiki, kortikosteroidi, odvajala, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G, salicilna kislina in derivati)

Če ta zdravila predpišemo skupaj s hidroklorotiazidom in valsartanom v kombinaciji, je priporočljivo spremljanje koncentracije kalija v plazmi. Ta zdravila lahko okrepijo učinek hidroklorotiazida na serumsko koncentracijo kalija (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko povzročijo torsades de pointes

- antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- druga zdravila (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, intravensko dani eritromicin, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, intravensko dani vinkamin).

Zaradi tveganja za nastanek hipokaliemije je treba biti previden pri dajanju hidroklorotiazida skupaj z zdravili, ki bi lahko povzročila *torsades de pointes*.

Glikozidi digitalisa

Kot neželeni učinek se lahko pojavita s tiazidom povzročeni hipokaliemija in hipomagneziemija, kar poveča možnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

Kalcijeve soli in vitamin D

Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko okrepi povečevanje koncentracije kalcija v serumu.

Antidiabetična zdravila (peroralne oblike in insulin)

Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na toleranco za glukozo. Morda bo treba prilagoditi odmerke antidiabetika. Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za pojav laktatne acidoze, ki jo lahko povzroči morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

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

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Hidroklorotiazid lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerke zdravil za zdravljenje protina. Morda bo treba povečati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergična sredstva (na primer atropin, biperiden)

Antiholinergična zdravila lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo peristaltiko in upočasnijo praznjenje želodca.

Amantadin

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov amantadina.

Holestiramin in holestipol

Zaradi anionskih izmenjevalnih smol je motena absorpcija tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice in okrepijo njihove mielosupresivne učinke.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnega mišičja (npr. tubokurarin)

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, okrepijo delovanje derivatov kurara.

Ciklosporin

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

Alkohol, anestetiki in sedativi

Lahko pride do okrepitve ortostatske hipotenzije.

Metildopa

Poročali so o posameznih primerih hemolitične anemije pri bolnikih, ki so prejeli metildopo in hidroklorotiazid.

Karbamazepin

Pri bolnikih, ki jemljejo hidroklorotiazid sočasno s karbamazepinom, se lahko pojavi hiponatriemija. Ti bolniki morajo biti seznanjeni s tem in jih je treba ustrezno nadzorovati.

Jodirana kontrastna sredstva

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

4.6 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 izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav kontroliranih epidemioloških podatkov o tveganju pri jemanju 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 antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti, je treba zdravljenje z antagonisti 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 pri ljudeh povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

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

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Na živalih je bilo opravljenih premalo študij. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža feto-placentalno perfuzijo in pri zarodku ali novorojenčku povzroči ikterus, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Dojenje

Podatki o jemanju valsartana med dojenjem niso na voljo. Pri ljudeh se hidroklorotiazid izloča v materino mleko. Iz teh razlogov uporaba zdravila Belzid v obdobju dojenja ni priporočljiva.

V obdobju dojenja je zato bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti če je dojeni otrok novorojenček ali nedonošenček.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

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 opazili v kliničnih študijah.

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

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnosti neželenih učinkov kombinacije valsartana in hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje

občasni	dehidracija
---------	-------------

Bolezni živčevja

zelo redki	omotičnost
občasni	parestezija
pogostnost neznana	sinkopa

Očesne bolezni

občasni	zamegljen vid
---------	---------------

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni	tinitus
---------	---------

Žilne bolezni

občasni	hipotenzija
---------	-------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni	kašelj	
pogostnost neznana	nekardiojeni	pljučni
	edem	

Bolezni prebavil

zelo redki	diareja
------------	---------

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni	mialgija
zelo redki	artralgija

Bolezni sečil

pogostnost neznana	okvarjeno delovanje ledvic
--------------------	----------------------------

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni	utrujenost
---------	------------

Preiskave

pogostnost neznana	povečana koncentracija sečne kisline, bilirubina in kreatinina v serumu,
--------------------	--

hipokaliemija, hiponatriemija, povečana koncentracija dušika sečnine v krvi, nevtropenija

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

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

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogostnost neznana

zmanjšana koncentracija hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

pogostnost neznana

druge preobčutljivostne/alergijske reakcije, vključno s serumsko boleznijo

Presnovne in prehranske motnje

pogostnost neznana

povečana koncentracija kalija v serumu

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti

vertoglavica

Žilne bolezni

pogostnost neznana

vaskulitis

Bolezni prebavil

pogosti

bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogostnost neznana

povečanje vrednosti jetrnih testov

Bolezni kože in podkožja

pogostnost neznana

angioedem, izpuščaj, srbenje

Bolezni sečil

pogostnost neznana

odpoved ledvic

Preglednica 3. Pogostnost neželenih učinkov hidroklorotiazida

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki

zelo redki

trmbocitopenija, včasih s purpuro agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, depresija kostnega mozga

Bolezni imunskega sistema

zelo redki

preobčutljivostne reakcije

Psihiatrične motnje

redki

depresija, motnje spanja

Bolezni živčevja

redki

glavobol

Srčne bolezni

redki

srčne aritmije

Žilne bolezni

pogosti

posturalna hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

zelo redki

dihalna stiska, vključno s
pnevmonitisom in pljučnim edemom**Bolezni prebavil**

pogosti

redki

zelo redki

izguba apetita, blaga navzea in bruhanje
zaprtje, prebavne težave
pankreatitis**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

redki

intrahepatalna holestaza ali zlatenica

Bolezni kože in podkožja

pogosti

redki

zelo redki

urtikarija in druge oblike izpuščajev
fotosenzitivnost
nekrotizirajoči vaskulitis in toksična
epidermalna nekroliza, reakcije,
podobne kožnemu eritematoznemu
lupusu, reaktivacija kožnega
eritematoznega lupusa**Motnje reprodukcije in dojk**

pogosti

impotenca

4.9 Preveliko odmerjanje**Simptomi**

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

Zdravljenje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Valsartan/hidroklorotiazid

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

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

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju, s faktorsko zasnov, v katerem so pri naključno izbranih bolnikih primerjali različne odmerke kombinacije valsartana in hidroklorotiazida s posamičnima sestavinama, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT pomembno večje pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mm Hg) kot pri placebo (1,9/4,1 mm Hg) ter hidroklorotiazidu 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg) in valsartanu 80 mg (8,8/8,6 mm Hg). Poleg tega se je na kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg odzval (diastolični KT < 90 mm Hg ali znižanje za ≥ 10 mm Hg) pomembno večji odstotek bolnikov (64 %) kot na placebo (29 %) in hidroklorotiazid (41 %).

V dvojno slepem, z aktivno učinkovino nadzorovanem preskušanju, ki je zajelo naključno izbrane bolnike z neustrezno uravnanim krvnim tlakom z 12,5 mg odmerkom hidroklorotiazida, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg pomembno 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 (KT < 140/90 mm Hg ali znižanje SKT za ≥ 20 mm Hg ali DKT za ≥ 10 mm Hg) pomembno večji odstotek bolnikov (50 %) kot na hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepem, z aktivno učinkovino nadzorovanem preskušanju pri naključno izbranih bolnikih z neustrezno uravnanim krvnim tlakom s 160 mg odmerkom valsartana, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT pomembno 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 KT < 90 mm Hg ali znižanje za ≥ 10 mm Hg) pomembno večji odstotek bolnikov (68 % oz. 62 %) kot na valsartan 160 mg (49 %).

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju, zasnovanem na faktorskem poskusu, v kateri so pri naključno izbranih bolnikih primerjali različne odmerke valsartana in hidroklorotiazida v

kombinaciji s posamičnimi sestavinami, je bilo srednje znižanje sistoličnega in diastoličnega KT pomembno 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) pomembno večji odstotek bolnikov (81 % oziroma 76 %) kot na placebo (29 %), monoterapijo s hidroklorotiazidom 12,5 mg (41 %) in 25 mg (54 %) ali valsartanom v odmerkih po 160 mg (59 %).

V nadzorovanih kliničnih študijah s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid so poročali o od velikosti odmerka odvisnem zmanjšanju koncentracije kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se je pogosteje zmanjšala pri bolnikih, ki so jemali odmerke po 25 mg hidroklorotiazida, kot pri bolnikih, ki so jemali odmerke po 12,5 mg hidroklorotiazida. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih kombinacije valsartan/hidroklorotiazid je valsartan, ki zadržuje kalij, ublažil zmanjšanje koncentracije kalija, ki je posledica delovanja hidroklorotiazida.

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

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

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven in specifičen antagonist receptorjev za angiotenzin II. Selektivno deluje na podvrsto receptorjev AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Povečana koncentracija angiotenzina II po blokadi receptorjev AT₁ z valsartanom lahko stimulira neblokiran receptorje AT₂, ki, kot kaže, kompenzirajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT₁ in njegova afiniteta za receptorje AT₁ je veliko večja (približno 20.000-krat) kot za receptorje AT₂. Valsartan se ne veže na druge hormonske receptorje ali ionske kanalčke, za katere je znano, da imajo pomembno vlogo v uravnavanju delovanja srčno-žilnega sistema, niti jih ne blokira.

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

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

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

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo valsartan zmanjša izločanje albumina s sečem. V študiji MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina s sečem, ki je posledica učinka valsartana (80 do 160 mg 1-krat na dan), v primerjavi z amlodipinom (5 do 10 mg 1-krat na dan) pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo

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

Hidroklorotiazid

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska uporabnost hidroklorotiazida se pri zaužitju hkrati z valsartanom zmanjša za približno 30 %. Sočasna uporaba hidroklorotiazida pa ne vpliva bistveno na kinetiko valsartana. Opisano medsebojno delovanje nima nobenega vpliva na uporabo kombinacije valsartana in hidroklorotiazida, saj se je v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pokazal jasen antihipertenzivni učinek, in sicer večji kot pri uporabi vsakega posameznega zdravila ali placeba.

Valsartan

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Presnova

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

Izločanje

Valsartan ima multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Primarno se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in sečem (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Plazemski očistek valsartana je po intravenskem dajanju okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % skupnega očistka). Razpolovni čas valsartana je 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po peroralni uporabi je hitra (t_{max} približno 2 uri), absorpcijske značilnosti pa so podobne pri obeh formulacijah, suspenziji in tabletah. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po peroralni uporabi je 60- do 80-odstotna. Pri sočasnem jemanju s hrano so opazili tako večjo kot manjšo sistemsko uporabnost hidroklorotiazida kakor pri jemanju na tešče. Vendar so te razlike majhne in imajo le majhen klinični pomen. Povečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno z odmerkom v terapevtskem območju. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratni uporabi ne spremeni, kopičenje pa je ob jemanju enkrat na dan minimalno.

Porazdelitev

Kinetiki porazdelitve in izločanja sta v glavnem kazali dvoeksponentno funkcijo upadanja. Navidezna prostornina porazdelitve je 4 do 8 l/kg.

Hidroklorotiazid v obtoku se veže na serumske beljakovine (40 do 70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se kopiči tudi v eritrocitih, in sicer v količini, ki je približno 1,8-kratnik koncentracije v plazmi.

Izločanje

Več kot 95 % absorbiranega hidroklorotiazida se izloči v obliki nespremenjene spojine v urin. Ledvični očistek je sestavljen iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvični tubul. Končni razpolovni čas je 6 do 15 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri nekaterih starejših osebah so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mlajšimi osebami, vendar kot kaže ta razlika ni klinično pomembna.

Maloštevilni podatki kažejo, da je v primerjavi z mladimi zdravimi prostovoljci sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših osebah.

Okvara ledvic

Pri uporabi priporočenih odmerkov zdravila Belzid odmerka bolnikom s kreatininskim očistkom 30 do 70 ml/min ni treba prilagajati.

O uporabi zdravila Belzid pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) in za bolnike na dializi ni podatkov. Valsartan se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti, medtem ko hidroklorotiazid z dializo lahko odstranimo.

Ledvični očistek hidroklorotiazida je sestavljen iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvični tubul. V skladu s pričakovanji za spojino, ki se odstranjuje skoraj samo skozi ledvice, delovanje ledvic izrazito vpliva na kinetiko hidroklorotiazida (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

V farmakokinetičnem preskušanju so pri bolnikih z blago ($n = 6$) do zmerno ($n = 5$) okvaro jeter ugotovili približno dvakrat večjo izpostavljenost valsartanu kot pri zdravih prostovoljcih. O uporabi valsartana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni podatkov (glejte poglavje 4.3). Bolezen jeter ne vpliva pomembno na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Potencialno toksičnost kombinacije valsartana in hidroklorotiazida po peroralni uporabi so raziskovali na podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do 6 mesecev. Pri tem niso prišli do ugotovitev, ki bi izključile uporabo terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

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

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).

Odmerki pri podganah ustrezajo 3- oziroma 12-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku za valsartan oziroma hidroklorotiazid za človeka, izračunanemu za mg/m^2 . Odmerki pri marmozetkah ustrezajo 0,9- in 3,5-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku za valsartan oziroma hidroklorotiazid, izračunanemu za mg/m^2 . (Izračuna temeljita na uporabi peroralnega odmerka 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in na telesni masi bolnika 60 kg).

Pri marmozetkah so ugotovili poškodbe želodčne sluznice (pri odmerkih, večjih od 30 + 9 mg/kg telesne mase na dan). Kombinacija je povzročila tudi hiperplazijo aferentnih arteriol v ledvicah (pri odmerkih od 600 + 188 mg/kg telesne mase na dan pri podganah in pri odmerkih od 30 + 9 mg/kg telesne mase na dan pri marmozetkah). Odmerki pri marmozetkah ustrezajo 0,9- in 3,5-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida za človeka, izračunanemu za mg/m^2 . Odmerki pri podganah ustrezajo 18- in 73-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku valsartana in hidroklorotiazida za človeka, izračunanemu za mg/m^2 . (Izračuna temeljita na uporabi peroralnega odmerka po 320 mg valsartana na dan v kombinaciji s 25 mg hidroklorotiazida na dan in na telesni masi bolnika 60 kg).

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

Kombinacije valsartana in hidroklorotiazida niso testirali glede mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti, ker ni bilo nobenih dokazov o kakršnemkoli medsebojnem delovanju obeh snovi. Valsartan in hidroklorotiazid so glede mutagenosti, lomljenja kromosomov in karcinogenosti preizkušali posamično in pri tem dobili negativne rezultate.

Pri podganah je dajanje toksičnih odmerkov valsartana za samice (600 mg/kg telesne mase na dan) v zadnjih dneh gestacije in med laktacijo povzročilo manjše preživetje, manjše povečanje telesne mase

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premrežen natrijev karmelozat
povidon K29-K32
smukec
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga (80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete)

polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
lecitin (vsebuje sojino olje) (E322)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Filmska obloga (160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete)

polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
lecitin (vsebuje sojino olje) (E322)
rdeči železov oksid (E172)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 30 mesecev
Vsebnik: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/Al): 7, 14, 28, 30, 56, 98 in 280 tablet.

PE vsebnik: 7, 14, 28, 30, 56, 98 in 280 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Belzid 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete (28 tablet): 5363-I-270/11

Belzid 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete (28 tablet): 5363-I-271/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

01.02.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.07.2009