

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

1. IME ZDRAVILA

Valsaden 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

- laktoza monohidrat (17,125 mg), kar ustreza 16,27 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so roza barve, ovalne, izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Valsaden z že pripravljeno 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

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valsaden 80 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 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 Valsaden. V primeru, da krvni tlak še vedno ni urejen, je odmerek mogoče povečati s povečevanjem odmerka ene ali druge učinkovine zdravila do največjega odmerka zdravila Valsaden 320 mg/25 mg.

Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih.

Pri večini bolnikov opazajo 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.

Način uporabe

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

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

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

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

Starejši

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrični bolniki

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, druga sulfonamidna zdravila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda jetrna okvara, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Sočasna uporaba zdravila Valsaden in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 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 kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

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

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, je bilo povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo.

Tiazidi, med katere spada tudi hidroklorotiazid, povečajo 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.

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

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali s hipovolemijo

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

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

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

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic in/ali smrtjo. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so preživeli miokardni infarkt, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Uporaba zdravila Valsaden pri bolnikih s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ni dognana.

Iz tega razloga ni mogoče izključiti, da bi bila zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron tudi uporaba zdravila Valsaden povezana z motenim delovanjem ledvic. Ti bolniki ne smejo uporabljati zdravila Valsaden.

Stenoza ledvične arterije

Bolniki, ki imajo enostransko ali obojestransko zožitev ledvične arterije ali zožitev arterije, ki preskrbuje edino ledvico ne smejo jemati zdravilo Valsaden, ker se lahko poveča vrednost sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Valsaden, ker njihov renin-angiotenzin-aldosteronski 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 s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy* – HOCM).

Ledvična okvara

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

Presaditev ledvic

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

Jetrna okvara

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

Angioedem v anamnezi

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

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 Valsaden, 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, med katere spada tudi hidroklorotiazid, poslabšajo ali aktivirajo sistemiški eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, med katere spada tudi hidroklorotiazid, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in povečajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo 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 motenj metabolizma kalcija. Znatna hiperkalcemija je lahko znak že prej 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 priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Nosečnost

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

Splošno

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

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Hidroklorotiazid je sulfonamid in je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje vidne ostrine ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi do trajne izgube vida. Osnovno zdravljenje je čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane previsok, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem

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

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

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

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

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 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 Valsaden 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 Valsaden 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 v zvezi z valsartanom in s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci ACE, antagonisti angiotenzinskih receptorjev II ali tiazidi, med katere spada tudi hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracij litija v serumu in o toksičnosti. Ker tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija, lahko zdravilo Valsaden predvidoma poveča

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

toksičnost litija. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Drugi antihipertenzivi

Zdravilo Valsaden lahko poveča učinek drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (na primer gvanetidina, metildope, vazodilatatorjev, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in zaviralcev ponovnega privzema dopamina)..

Presorski amini (na primer noradrenalin, adrenalin)

Lahko pride do zmanjšane odziva na presorske amine. Klinični pomen tega učinka ni zanesljiv in ni zadosten razlog, da navedenih snovi ne bi uporabljali.

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

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Valsaden in nesteroidnih protivnetnih zdravil poslabša delovanje ledvic in zviša koncentracijo kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljanje ledvičnega delovanja in zadosten vnos tekočin.

Interakcije v zvezi z valsartanom

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin (RAS) z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, z zaviralci ACE ali z aliskirenom

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

Sočasna uporaba ni priporočena

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

Če je ocenjeno, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, treba uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

Prenašalci

Podatki iz raziskav in vitro kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni jasn. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampicina, ciklosporina) ali izlivnega prenašalca (npr. ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prekinitvi sočasnega zdravljenja s takimi zdravili je treba temu nameniti ustrezno pozornost.

Brez interakcij

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katerokoli od naslednjih učinkovin: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid. Z digoksinom in indometacinom bi lahko prišlo do interakcij s hidroklorotiazidno sestavino zdravila Valsaden (glejte interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom).

Interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom

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

Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov, med katere spada tudi hidroklorotiazid 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 (peroralna zdravila in inzulin)

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

Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna ledvična odpoved, povezana s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, med katere spada tudi hidroklorotiazid, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)

Ker hidroklorotiazid lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba povečati odmerjanje probenecida ali sulfipirazona. Sočasno jemanje 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 in njim podobnih diuretikov, verjetno zaradi zmanjšane gibljivosti prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa je pričakovano, da prokinetična zdravila, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov.

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

Amantadin

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

Ionske izmenjevalne smole

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

Citotoksična zdravila

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 protinske zaplete.

Alkohol, barbiturati ali narkotiki

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

Metildopa

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 jemanju velikih odmerkov jodiranih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

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

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

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

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene.

Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko. Iz teh razlogov uporaba zdravila Valsaden med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Valsaden 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

Spodaj so navedeni in po organskih sistemih razvrščeni neželeni učinki zdravila, ki so jih opisovali v kliničnih študijah, in laboratorijski izvidi, ki so se pojavljali pogosteje pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v primerjavi z uporabo placeba, ter neželeni učinki na podlagi posameznih poročil iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Pri zdravljenju s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid lahko pride tudi do neželenih dogodkov, ki so znani pri uporabi vsake posamezne učinkovine, a jih niso opažali v kliničnih študijah.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Preglednica 1. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana in hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje

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

Bolezni živčevja

zelo redki	omotičnost
------------	------------

občasni	parestezija
---------	-------------

pogostnost neznana	sinkopa
--------------------	---------

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

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 nekardiogeni 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 zvišana koncentracija sečne kisline v serumu, zvišana koncentracija bilirubina v serumu, zvišana koncentracija kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, zvišana koncentracija sečninskega dušika v krvi, nevtropenija

Drugi podatki o posameznih sestavinah zdravila

Drugi neželeni dogodki, ki so jih opisovali pri vsaki posamezni učinkovini, bi lahko bili tudi neželeni učinki pri uporabi zdravila Valsaden, čeprav jih niso opažali v kliničnih študijah ali v času po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 2. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogostnost neznana znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

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

Presnovne in prehranske motnje

pogostnost neznana zvišana koncentracija kalija v serumu, hiponatriemija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti vrtočlavlava

Žilne bolezni

pogostnost neznana vaskulitis

Bolezni prebavil

pogosti bolečine v trebuhu
zelo redki intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogostnost neznana zvišane vrednosti testov jetrne funkcije

Bolezni kože in podkožja

pogostnost neznana angioedem, bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje

Bolezni sečil

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

pogostnost neznana

ledvična odpoved

Preglednica 3. Pogostnosti neželenih učinkov hidroklorotiazida

Hidroklorotiazid že več let široko predpisujejo, pogosto v odmerkih, ki so večji od odmerkov pri uporabi zdravila Valsaden. 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, odpoved kostnega mozga
aplastična anemija

pogostnost neznana

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, omotičnost, parestezija

Očesne bolezni

redki

okvara vida

pogostnost neznana

odstop žilnice, akutni glavkom z zaprtim zakotjem

Srčne bolezni

redki

srčne aritmije

Žilne bolezni

pogosti

ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

zelo redki

dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

pogosti

izguba apetita, blaga navzea in bruhanje
obstipacija, bolečine v trebuhu, diareja
vnetje trebušne slinavke

redki

zelo redki

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki

intrahepatična holestaza ali ikterus

Bolezni sečil

pogostnost neznana

okvara ledvic, akutna ledvična odpoved

Bolezni kože in podkožja

pogosti

urtikarija in druge vrste izpuščajev

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

redki	fotosenzitivnost
zelo redki	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza, reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa
pogostnost neznana	multiformni eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogostnost neznana	zvišana telesna temperatura, astenija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogostnost neznana	mišični spazem
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	impotenca
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 navzee, somnolence, hipovolemije in do elektrolitskega neravnovesja, povezanega s srčnimi aritmijami in mišičnimi krči.

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja ter vrste in izraženosti simptomov; pri čemer je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti vznak in mu hitro nadomestiti elektrolite in tekočino. Valsartana ni mogoče izločati s hemodializo, ker se v plazmi močno veže, medtem ko je hidroklorotiazid mogoče očistiti iz telesa z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA03.

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

Valsartan/hidroklorotiazid

V dvojno slepem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje 12,5 mg hidroklorotiazida ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pri jemanju kombinacije valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v primerjavi z jemanjem samo 12,5 mg hidroklorotiazida (5,2/2,9 mmHg) ali 25 mg hidroklorotiazida (6,8/5,7 mmHg).

Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka na < 90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida 80/12,5 mg (60 %), v primerjavi s tistimi, ki so jemali 12,5 mg hidroklorotiazida (25 %) ali 25 mg hidroklorotiazida (27 %).

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

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

V kontroliranih kliničnih študijah s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je prišlo do odmerka odvisnega zmanjšanja koncentracije kalija v serumu. 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 preskušanjih s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid je valsartan, ki varčuje s kalijem, 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 stimulira nezavrite receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki angiotenzin I

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

pretvarja v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so 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 preskušanju je pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Do največjega znižanja krvnega tlaka po večkratnem odmerjanju pride pri kateremkoli odmerku v 2 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 v urin. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 µg/min; v skupini z amlodipinom: 55,4 µg/min), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim 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 % IZ: $-40,4$ do $-19,1$) z valsartanom in približno za 3 % ($-1,7$ µg/min; 95 % IZ: $-5,6$ do $14,9$) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu znižanja krvnega tlaka pri obeh skupinah. V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, 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 valsartana 160, 320 ali 640 mg 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 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), po jemanju 320 mg valsartana pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da se z jemanjem 160 do 320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

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

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

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

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkalemijo, akutno

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

odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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

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

Hidroklorotiazid

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

Nemelanomski kožni rak:

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan in hidroklorotiazid

Sistemska biološka uporabnost hidroklorotiazida je pri sočasni uporabi valsartana manjša za približno 30 %. Sočasna uporaba hidroklorotiazida ne vpliva bistveno na kinetične lastnosti valsartana.

Navedeno medsebojno delovanje na noben način ne vpliva na kombinirano uporabo valsartana in hidroklorotiazida, saj so rezultati kontroliranih kliničnih študij pokazali jasen antihipertenzivni učinek, ki je večji kot pri uporabi vsake posamezne učinkovine posebej ali pri jemanju placeba.

Valsartan

Absorpcija

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

Po peroralni uporabi valsartan doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. 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. Valsartan se močno veže na beljakovine v serumu (94- do 97 %), 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

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 Valsaden v skladu

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

s priporočenim odmerjanjem, ni treba prilagajati odmerkov.

O uporabi zdravila Valsaden pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$) in pri bolnikih na dializi ni podatkov. Valsartan se veže predvsem 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 vpliva pomembno na farmakokinetične lastnosti hidroklorotiazida in zniževanje odmerkov predvidoma ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Potencialno peroralno toksičnost kombinacije valsartana in hidroklorotiazida po peroralni uporabi so raziskovali na podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do 6 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. Uporaba kombinacije je 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 in 9 mg hidroklorotiazida/kg/dan pri podganah in pri odmerkih 10 mg valsartana/kg/dan in 3 mg hidroklorotiazida/kg/dan pri marmozetkah) verjetno zaradi spremenjene ledvične hemodinamike. Pri podganah ti odmerki predstavljajo 0,9- oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana za človeka oziroma odmerka hidroklorotiazida glede na mg/m^2 . Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,3- oziroma 1,2-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana za človeka oziroma odmerka hidroklorotiazida glede na mg/m^2 . (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 $100 + 31 \text{ mg/kg/dan}$ pri podganah in pri odmerkih $30 + 9 \text{ mg/kg/dan}$ pri marmozetkah). Pri podganah ti odmerki predstavljajo 3,0 oziroma 12-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana za človeka oziroma odmerka hidroklorotiazida glede na mg/m^2 . Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana za človeka oziroma odmerka hidroklorotiazida glede na mg/m^2 . (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 $30 + 9 \text{ mg/kg/dan}$). Uporaba kombinacije je povzročila tudi hiperplazijo aferentnih arteriol v ledvicah (pri podganah pri odmerkih $600 + 188 \text{ mg/kg/dan}$, pri marmozetkah pa pri odmerkih $30 + 9 \text{ mg/kg/dan}$). Pri marmozetkah ti

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

odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana za človeka oziroma odmerka hidroklorotiazida glede na mg/m². Pri podganah pa ti odmerki predstavljajo 18- oziroma 73-kratnik največjega priporočenega odmerka valsartana za človeka oziroma odmerka hidroklorotiazida 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 stimulaciji celic, v katerih nastaja renin). Do teh učinkov prihaja tudi pri uporabi zaviralcev ACE. Kaže, da ti izsledki nimajo nobenega pomena za uporabo terapevtskih odmerkov valsartana pri ljudeh.

Kombinacije valsartana in hidroklorotiazida niso testirali glede mutagenosti, povzročanja lomljenja kromosomov ali karcinogenosti, ker ni bilo nobenih znakov za interakcije med obema učinkovinama. Te teste so opravili ločeno z valsartanom in s hidroklorotiazidom pri čemer niso opazili nobenih znakov mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti za valsartan in nobenih znakov 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, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt 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 opazili 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, opazili pa so toksično delovanje na plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E470b)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

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

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 84 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 98 filmsko obloženih tablet (7 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

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/08/01598/001-004

H/08/01598/019-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 3. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 1. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 3. 2025