

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

VAL PLUS 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete  
VAL PLUS 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna VAL PLUS 80 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Jedna VAL PLUS 160 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna VAL PLUS 80 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 29,7 mg laktoza hidrata.

Jedna VAL PLUS 160 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 71,9 mg laktoza hidrata i 0,56 mg boje sunset yellow FCF.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

VAL PLUS 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su ružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim slovom „V“ na jednoj i slovom „H“ na drugoj strani, dimenzija 11 mm x 5,8 mm.

VAL PLUS 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su crvene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim slovom „V“ na jednoj i slovom „H“ na drugoj strani dimenzija 15 mm x 6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

VAL PLUS tablete namijenjene su liječenju bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza VAL PLUS je jedna filmom obložena tableta jednom dnevno. Preporučuje se titracija doze svakog pojedinog sastojka (valsartana i hidroklorotiazida). U svakom je slučaju neophodno postupno titrirati svaki pojedinačni sastojak do sljedeće doze kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i ostalih neželjenih učinaka.

Kada je klinički opravdano, u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju, pod uvjetom da je provedeno preporučeno titriranje doze pojedinačnih sastojaka.

Klinički odgovor na primjenu VAL PLUS tableta potrebno je procijeniti nakon uvođenja terapije. Moguće je dozu povećavati povećanjem bilo kojeg od sastojaka do najviše 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida ako krvni tlak ostane nekontroliran.

Antihipertenzivni učinak je jako prisutan unutar 2 tjedna.

U većine bolesnika maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna. Međutim, u nekih bolesnika može biti potrebno 4-8 tjedana liječenja. To je potrebno uzeti u obzir tijekom titriranja doze.

#### Način primjene

VAL PLUS tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje, a treba ih uzeti s vodom.

#### Posebne skupine bolesnika

##### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR)  $\geq 30$  ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu. Zbog hidroklorotiazida u njegovom sastavu, ne preporučuje se primjena VAL PLUS tableta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 30$  ml/min) i anurijom (vidjeti dio 4.3., 4.4. i 5.2.).

##### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg (vidjeti dio 4.4.). Nije potrebno prilagođavati dozu hidroklorotiazida u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Zbog valsartana u njegovom sastavu, VAL PLUS je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili s bilijarnom cirozom i kolestazom (vidjeti dio 4.3., 4.4. i 5.2.).

##### Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

##### Pedijatrijska populacija

VAL PLUS se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i učinkovitosti.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatne tvari, ostale sulfonamidne lijekove ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4. i 4.6.)
- teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min), anurija
- refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperuricemija
- istodobna primjena VAL PLUS tableta s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Promjene elektrolita u serumu

###### Valsartan

Ne preporučuje se istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razinu kalija (kao što je heparin). Po potrebi može se provesti kontrola kalija.

###### Hidroklorotiazid

Hipokalijemija je zabilježena tijekom liječenja s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazidom. Preporučljive su česte kontrole kalija u serumu.

Liječenje s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazidom, povezano je s hiponatrijemijom i hipokloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom što može uzrokovati hipomagnezijemiju. Izlučivanje kalcija je smanjeno tiazidnim diureticima što može uzrokovati hiperkalcijemiju.

Kao i u bilo kojeg bolesnika koji prima diuretsku terapiju, potrebno je periodički kontrolirati elektrolite u serumu u odgovarajućim vremenskim razmacima.

##### Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U bolesnika koji uzimaju tiazidne diuretike, uključujući hidroklorotiazid, treba pratiti kliničke znakove neravnoteže tekućine ili elektrolita.

U bolesnika s izraženim nedostatkom natrija i/ili hipovolemijom, kao što su bolesnici koji primaju visoke doze diuretika, postoji rizik da se na početku terapije VAL PLUS tabletama javi simptomatska hipotenzija. Neravnotežu elektrolita i/ili tekućine treba korigirati prije početka primjene VAL PLUS tableta.

##### Bolesnici s teškim kroničnim zatajivanjem srca ili ostalim stanjima sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

U bolesnika čija bubrežna funkcija ovisi o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajivanjem srca), liječenje s ACE inhibitorima povezuje se s pojavom oligurije i/ili progresivne azotemije, a u rijetkim slučajevima s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Procjena stanja bolesnika sa zatajivanjem srca ili nakon preboljenog infarkta miokarda uvijek treba uključivati procjenu bubrežne funkcije. Nema podataka o primjeni VAL PLUS tableta u bolesnika s teškim zatajivanjem srca.

Stoga što se ne može isključiti mogućnost da primjena VAL PLUS tableta također može biti povezana s oštećenjem funkcije bubrega uslijed inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, VAL PLUS tablete se ne bi trebale primjenjivati u tih bolesnika.

##### Stenoza bubrežne arterije

U bolesnika s obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom bubrežne arterije u bolesnika s jednim bubregom, pri liječenju hipertenzije ne preporučuje se primjena VAL PLUS tableta. U takvih je bolesnika moguć porast ureje u krvi i kreatinina u serumu.

##### Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom ne smiju primjenjivati VAL PLUS tablete jer je njihov renin-angiotenzinski sustav inhibiran.

### Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija

Kao i s ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika koji boluju od stenoze aortnog i mitralnog zaliska, ili hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije.

### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2.). Periodična kontrola kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu preporučuje se ako VAL PLUS tablete uzimaju bolesnici s oštećenjem bubrega.

### Transplantacija bubrega

Trenutno nema iskustva o sigurnosti primjene VAL PLUS tableta u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze, VAL PLUS tablete treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2. i 5.2.). Tiazide treba primjenjivati oprezno u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, budući da manje promjene u ravnoteži tekućine ili elektrolita mogu ubrzati hepatičku komu.

### Pozitivna anamneza za angioedem

U bolesnika liječenih valsartanom zabilježena je pojava angioedema, uključujući oteklinu grkljana i glotisa s posljedičnom opstrukcijom dišnih puteva i/ili oticanjem lica, usnica, ždrijela i/ili jezika. Neki od ovih bolesnika prethodno su već imali angioedem nakon primjene drugih lijekova, uključujući ACE inhibitore. U bolesnika kod kojih se razvio angioedem primjenu VAL PLUS tableta potrebno je odmah prekinuti te se ne smiju ponovno primjenjivati (vidjeti dio 4.8.).

### Sistemska eritemski lupus

Postoje izvješća kako primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, uzrokuje pogoršanje ili aktivaciju sistemskog eritemskog lupusa.

### Ostali metabolički poremećaji

Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, može smanjiti toleranciju glukoze te povisiti razinu kolesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika sa šećernom bolešću stoga može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemika.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te izazvati povremena i blaga povećanja kalcija u serumu, iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz podležećeg hiperparatireoidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testa paratireoidne funkcije.

### Fotoosjetljivost

Zabilježeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti na svjetlost pri primjeni tiazida (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave ovakve reakcije, potrebno je prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnih izvora UVA zračenja.

### Trudnoća

Terapija antagonistima angiotenzin II receptora ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim u izuzetnim slučajevima kada je bitno nastaviti primjenu antagonista angiotenzin II receptora, u bolesnica koje planiraju trudnoću potrebno je promijeniti antihipertenzivnu terapiju u onu koja ima dokazan sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Nakon potvrđene trudnoće, liječenje antagonistima angiotenzin II receptora potrebno je odmah prekinuti, i ovisno o prosudbi uvesti alternativnu terapiju (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

### Općenito

Oprez je potreban u bolesnika s prethodnom preosjetljivošću na ostale antagoniste angiotenzin II receptora.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid vjerojatnije su u bolesnika s alergijom ili astmom.

### Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju nagli nastup smanjene vidne oštine ili boli u očima i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedan dana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarna je terapija prekid uzimanja hidroklorotiazida što je prije moguće. Može biti potrebno razmotriti promptno liječenje lijekovima ili kirurškim zahvatom ako intraokularni tlak i dalje nije pod kontrolom.

Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

**VAL PLUS filmom obložene tablete sadrže laktozu.** Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

**VAL PLUS filmom obložene tablete sadrže natrij.** Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

**VAL PLUS 160+12,5 mg filmom obložene tablete sadrže azo boju Sunset Yellow FCF (E110)** koja može uzrokovati alergijske reakcije.

### Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Interakcije vezane uz kombinaciju valsartana i hidroklorotiazida

###### Ne preporučuje se istodobna primjena

###### *Litij*

Uočen je reverzibilan porast koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istodobnoj primjeni litija s ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzin II receptora ili tiazidima, uključujući hidroklorotiazid. Budući da tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija pretpostavlja se da VAL PLUS može dodatno povećati opasnost od toksičnosti litija. Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se redovna kontrola razine litija u serumu.

###### Istodobna primjena uz neophodan oprez

###### *Ostali antihipertenzivi*

VAL PLUS može pojačati učinak ostalih lijekova koji imaju antihipertenzivni učinak (npr. gvanetidin, metildopa, vazodilatatori, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i direktni reninski inhibitori).

###### *Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Mogući je smanjen odgovor na presorne amine. Klinički značaj ovog učinka je upitan te tako nedovoljan za isključenje njihove primjene.

###### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSPL-e*

Istodobna primjena NSPL-a može smanjiti antihipertenzivan učinak kako angiotenzin II antagonista tako i hidroklorotiazida. Nadalje, istodobna primjena VAL PLUS tableta i NSPL-a može rezultirati pogoršanjem bubrežne funkcije i povećati razinu kalija u krvi. Stoga se preporučuje kontrola bubrežne funkcije na početku terapije, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

##### Interakcije vezane uz valsartan

###### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s antagonistima receptora angiotenzin II, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

###### Ne preporučuje se istodobna primjena

###### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostali lijekovi koji mogu povećati razinu kalija*

Ako je u kombinaciji s valsartanom neophodna primjena lijekova koji utječu na razinu kalija, preporučuje se kontrola kalija u plazmi.

###### *Prijenosnici*

*In vitro* podaci upućuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera za unos (OATP1B1/OATP1B3) i efluksnog MRP2 transportera. Klinička značajnost ovih podataka je nepoznata. Istodobna primjena inhibitora transportera za unos (npr. rifampin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Neophodan je odgovarajući nadzor na početku i na kraju istodobne primjene ovih lijekova.

### Nema interakcije

Tijekom ispitivanja mogućih interakcija s valsartanom, pri istodobnoj primjeni sljedećih lijekova nisu zabilježene interakcije koje bi imale kliničko značenje: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin i glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu stupiti u interakciju s hidroklorotiazidom koji je jedan od sastojaka VAL PLUS tableta (vidjeti interakcije vezane uz hidroklorotiazid).

### **Interakcije vezane uz hidroklorotiazid**

#### Istodobna primjena uz neophodan oprez

##### *Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu*

Hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida može biti pojačan istodobnom primjenom sljedećih lijekova: kaliuretični diuretici, kortikosteroidi, laksativi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G, salicilatna kiselina i derivati.

Ako su navedeni lijekovi istodobno propisani s kombinacijom hidroklorotiazida i valsartana, preporučuje se kontrola kalija u plazmi (vidjeti dio 4.4.).

##### *Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes*

Zbog rizika od hipokalijemije, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni hidroklorotiazida s lijekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes*, osobito antiaritmikima klase Ia i klase III te nekim antipsihoticima.

##### *Lijekovi koji utječu na razinu natrija u krvi*

Hiponatrijemijski učinak diuretika može biti pojačan istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. Savjetuje se oprez prilikom dugotrajne primjene tih lijekova.

##### *Glikozidi digitalisa*

Pojava hipokalijemije i hipomagnezije vezana uz primjenu tiazida može pogodovati nastanku srčanih aritmija izazvanih digitalisom (vidjeti dio 4.4.).

##### *Soli kalcija i vitamin D*

Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, istodobno s vitaminom D ili solima kalcija može povećati porast kalcija u serumu. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s kalcijevim solima može uzrokovati hiperkalcijemiju u bolesnika kod kojih postoje predispozicije za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatireoidizam, zloćudna bolest ili stanja kojima posreduje vitamin D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.

##### *Antidijabetici (oralni lijekovi i inzulin)*

Tiazidi mogu mijenjati toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika. Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

##### *Beta blokatori i diazoksid*

Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s beta blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

*Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)*

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu urikozurika budući da hidroklorotiazid povećava razinu mokraćne kiseline u serumu, npr. porast doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

*Antikolinergici i ostali lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet*

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati djelovanjem antikolinergika (npr. atropin, biperiden) vjerojatno uslijed smanjenog gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, može se očekivati da prokinetički lijekovi kao što je cisaprid smanjuju bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

*Amantadin*

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od neželjenih učinaka izazvanih amantadinom.

*Ionsko-izmjenjivačke smole*

Apsorpcija tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazida, smanjena je u prisutnosti kolestiramina i kolestipola.

Posljedica toga mogli bi biti subterapijski učinci tiazidnih diuretika. Međutim, odvojena primjena doze hidroklorotiazida i doze smole potencijalno bi mogla smanjiti interakciju, tako da se hidroklorotiazid primjenjuje najmanje 4 h prije ili 4-6 h nakon primjene smola.

*Citotoksične tvari*

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

*Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)*

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurarea.

*Ciklosporin*

Istodobna primjena s ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija kao što je giht.

*Alkohol, barbiturati ili narkotici*

Istodobna primjena tiazidnih diuretika s tvarima koje također mogu smanjiti krvni tlak (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkog središnjeg živčanog sustava ili izravnim vazodilatacijskim djelovanjem) mogla bi potaknuti ortostatsku hipotenziju.

*Metildopa*

Postoje pojedinačni slučajevi hemolitične anemije u bolesnika koji su istodobno primali metildopu i hidroklorotiazid.

*Jodna kontrastna sredstva*

U slučaju dehidracije izazvane diuretikom, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebice pri visokim dozama jodnih kontrasta. Bolesnika treba rehidrirati prije njihove primjene.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

##### Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena antagonista angiotenzin II receptora je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).



Epidemiološki dokazi glede rizika za teratogenost nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni. Međutim, mali porast rizika ne može se isključiti. S obzirom da nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku pri primjeni inhibitora angiotenzin II receptora, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Osim u izuzetnim slučajevima kada je bitno nastaviti primjenu antagonista angiotenzin II receptora, u bolesnica koje planiraju trudnoću potrebna je promijeniti antihipertenzivnu terapiju u onu koja ima dokazan sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Nakon potvrđene trudnoće, liječenje antagonistima angiotenzin II receptora potrebno je odmah prekinuti i ovisno o prosudbi uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost antagonistima angiotenzin II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramion, zastoj u okoštavanju lubanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti također dio 5.3.).

U slučaju izloženosti antagonistima angiotenzin II receptora od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Dojenčad majki koje su uzimale antagoniste angiotenzin II receptora potrebno je redovno pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

#### Hidroklorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom hidroklorotiazida tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može ometati fetoplacentarnu perfuziju te imati neželjene učinke na fetus i novorođenče kao što je žutica, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

#### Dojenje

Nema dostupnih podataka glede primjene valsartana tijekom dojenja. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se primjena VAL PLUS tableta tijekom dojenja ne preporučuje. Prednost ima zamjenska terapija s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, posebice tijekom dojenja novorođenčadi i nedonoščadi.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinka VAL PLUS tableta na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, kao i laboratorijski nalazi, koji su se češće javljali uz valsartan plus hidroklorotiazid nego uz placebo, te nuspojave koje su zabilježene u pojedinačnim izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava. Tijekom liječenja valsartanom/hidroklorotiazidom mogu se javiti nuspojave za koje je poznato da se javljaju sa svakim sastojkom lijeka odvojeno, no one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave su navedene prema učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

### **Učestalost nuspojava fiksne kombinacije valsartana i hidroklorotiazida**

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Manje često	dehidracija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo rijetko	omaglica
Manje često	parestezija
Nepoznato	sinkopa
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje često	zamagljen vid
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često	tinitus
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Manje često	hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Manje često	kašalj
Nepoznato	nekardiogeni edem pluća
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo rijetko	proljev
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često	mijalgija
Vrlo rijetko	artralgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Nepoznato	oštećena bubrežna funkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često	umor
<b>Pretrage</b>	
Nepoznato	povišena vrijednost mokraćne kiseline u serumu, povišena vrijednost bilirubina i kreatinina u serumu, hipokalijemija, hiponatrijemija, povišena vrijednost dušika iz ureje u krvi, neutropenija

#### Dodatne informacije o pojedinim komponentama lijeka

Nuspojave koje su prethodno zabilježene s jednim od sastojaka lijeka mogle bi se javiti i tijekom primjene fiksne kombinacije, iako nisu zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja ili tijekom postmarketinškog razdoblja.

### **Učestalost nuspojava valsartana**

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Nepoznato	smanjena vrijednost hemoglobina, smanjena vrijednost hematokrita, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Nepoznato	ostale reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije, uključujući serumsku bolest
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Nepoznato	povišena vrijednost kalija u serumu, hiponatrijemija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često	vrtoglavica

<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Nepoznato	vaskulitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Manje često	abdominalna bol
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Nepoznato	povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Nepoznato	angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Nepoznato	zatajenje bubrega

### Učestalost nuspojava hidroklorotiazida

Hidroklorotiazid se intenzivno propisuje dugi niz godina, često i u dozama većim od onih sadržanih u VAL PLUS tabletama. Sljedeće nuspojave zabilježene su u bolesnika koji su liječeni monoterapijom tiazidskim diureticima, uključujući hidroklorotiazid:

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Rijetko	trombocitopenija, ponekad s purpurom
Vrlo rijetko	agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, depresija koštane srži
Nepoznato	aplastična anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Vrlo rijetko	reakcije preosjetljivosti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često	hipokalijemija, povišena vrijednost lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)
Često	hiponatrijemija, hipomagnezemija, hiperuricemija
Rijetko	hiperkalcijemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje metaboličkog stanja u bolesnika sa šećernom bolešću
Vrlo rijetko	hipokloremijska alkalozia
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Rijetko	depresija, poremećaji spavanja
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Rijetko	glavobolja, omaglica, parestezije
<b>Poremećaji oka</b>	
Rijetko	oštećenje vida
Nepoznato	akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<b>Srčani poremećaji</b>	
Rijetko	srčane aritmije
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	ortostatska hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Vrlo rijetko	respiratorni distres, uključujući pneumonitis i edem pluća
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Rijetko	konstipacija, probavne tegobe, proljev
Vrlo rijetko	pankreatitis

<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Rijetko	intrahepatička kolestaza ili žutica
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Nepoznato	oslabljena funkcija bubrega, akutno zatajenje bubrega
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	urtikarija i ostali oblici kožnog osipa
Rijetko	fotosjetljivost
Vrlo rijetko	nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa
Nepoznato	<i>erythema multiforme</i>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Nepoznato	pireksija, astenija
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznato	mišićni spazam
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Često	impotencija
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
Nepoznato	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

#### Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1).

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Predoziiranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, koja dovodi do smanjene razine svijesti, cirkulacijskog kolapsa i/ili šoka. Također se sljedeći simptomi i znaci mogu povezati sa sastojkom hidroklorotiazida: mučnina, somnolencija, hipovolemija i poremećaji ravnoteže elektrolita s pojavom srčanih aritmija i mišićnog spazma.

##### Liječenje

Terapijske mjere ovise o vremenu ingestije te o vrsti i težini simptoma, a najvažnije je stabilizirati cirkulaciju.

U slučaju hipotenzije, bolesnika treba poleći uz brzu nadoknadu elektrolita i tekućine.

Valsartan se ne može ukloniti hemodijalizom, zbog svog snažnog vezanja u plazmi, dok se uklanjanje hidroklorotiazida može postići dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II i diuretici; Valsartan i diuretici; ATK oznaka: C09DA03

#### *Valsartan/hidroklorotiazid*

*Samo za 80 mg/12,5 mg:*

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 12,5 mg hidroklorotiazida uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (14,9/11,3 mmHg) u usporedbi s 12,5 mg hidroklorotiazida (5,2/2,9 mmHg) i 25 mg hidroklorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje  $\geq 10$  mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (60%) u usporedbi s 12,5 mg hidroklorotiazida (25%) i 25 mg hidroklorotiazida (27%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 80 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (9,8/8,2 mmHg) u usporedbi s 80 mg valsartana (3,9/5,1 mmHg) i 160 mg valsartana (6,5/6,2 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje  $\geq 10$  mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (51%) u usporedbi s 80 mg valsartana (36%) i 160 mg valsartana (37%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom, faktorijski dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (16,5/11,8 mmHg) u usporedbi s placebom (1,9/4,1 mmHg) i s 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg) i 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje  $\geq 10$  mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (64%) u usporedbi s placebom (29%) i hidroklorotiazidom (41%).

*Samo za 160 mg/12,5 mg:*

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 12,5 mg hidroklorotiazida uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (12,4/7,5 mmHg) u usporedbi s 25 mg hidroklorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (krvni tlak <140/90 mmHg ili sniženje sistoličkog krvnog tlaka  $\geq 20$  mmHg ili sniženje dijastoličkog krvnog tlaka  $\geq 10$  mmHg) s 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (50%) u usporedbi s 25 mg hidroklorotiazida (25%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 160 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka i s kombinacijom 160/25 mg valsartana/hidroklorotiazida (14,6/11,9 mmHg) i s 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (12,4/10,4 mmHg) u usporedbi s 160 mg valsartana (8,7/8,8 mmHg). Razlika u sniženju krvnog tlaka između doza od 160/25 mg i 160/12,5 mg također je dosegla statističku značajnost. Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje  $\geq 10$  mmHg) s 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s 160 mg valsartana (49%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebo (1,9/4,1 mmHg) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidroklorotiazida (12,7/9,3 mmHg) i 160 mg valsartana (12,1/9,4 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje  $\geq 10$  mmHg) s 160/25 mg (81%) i 160/12,5 mg (76%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebo (29%) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (41%), 25 mg hidroklorotiazida (54%) i 160 mg valsartana (59%).

*Samo za 320 mg/12,5 mg i 320 mg/25 mg:*

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 320 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka i s kombinacijom 320/25 mg valsartana/hidroklorotiazida (15,4/10,4 mmHg) i s 320/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (13,6/9,7 mmHg) u usporedbi s 320 mg valsartana (6,1/5,8 mmHg).

Razlika u sniženju sistoličkog krvnog tlaka između doza od 320/25 mg i 320/12,5 mg također je dosegla statističku značajnost. Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje  $\geq 10$  mmHg) s 320/25 mg (75%) i 320/12,5 mg (69%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s 320 mg valsartana (53%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebo (7,0/5,9 mmHg) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hidroklorotiazida (14,5/10,8 mmHg) i 320 mg valsartana (13,7/11,3 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje  $\geq 10$  mmHg) s 320/25 mg (85%) i 320/12,5 mg (83%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebo (45%) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (60%), 25 mg hidroklorotiazida (66%) i 320 mg valsartana (69%).

Smanjenje kalija u serumu ovisno o dozi zabilježeno je tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja s kombinacijom valsartana i hidroklorotiazida. Pad kalija u serumu pojavljivao se češće u bolesnika koji su uzimali 25 mg hidroklorotiazida nego u onih s 12,5 mg hidroklorotiazida. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidroklorotiazidom učinak na sniženje kalija, koji je induciran djelovanjem hidroklorotiazida, ublažen je učinkom valsartana koji šteti kalij.

Povoljni učinci valsartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet trenutno su nepoznati.

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da dugotrajna terapija hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

### ***Valsartan***

Valsartan je specifični antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora, djelotvoran pri oralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podtip receptora AT<sub>1</sub> koji je odgovoran za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT<sub>1</sub> receptora valsartanom mogu stimulirati slobodni AT<sub>2</sub> receptor koji kompenzira učinak AT<sub>1</sub> receptora. Valsartan ne pokazuje djelomično agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptoru i ima znatno veći afinitet (oko 20 000 puta veći) za AT<sub>1</sub> receptor nego za AT<sub>2</sub> receptor.

Valsartan se ne veže niti blokira ostale hormonske receptore ni ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE (tj. kininazu II) koja pretvara Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, niti ne pojačava djelovanje bradikinina ni supstancije P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljem. U usporednim, kliničkim ispitivanjima valsartana i ACE inhibitora, incidencija pojave suhog kašlja bila je znatno manja ( $P < 0,05$ ) u bolesnika liječenih valsartanom nego onih liječenih ACE inhibitorom (2,6% naspram 7,9%). U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika sa suhim kašljem u anamnezi tijekom terapije ACE inhibitorom, 19,5% tih ispitanika je dobivalo valsartan i 19,0% je dobivalo tiazidski diuretik u usporedbi sa 68,5 % bolesnika koji su dobivali ACE inhibitor ( $P < 0,05$ ).

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez utjecaja na frekvenciju pulsa. U većine bolesnika antihipertenzivno djelovanje počinje unutar dva sata nakon primjene pojedinačne oralne doze, a maksimalno se sniženje krvnog tlaka postiže unutar 4-6 sati.

Antihipertenzivno djelovanje traje preko 24 sata nakon uzete doze. Pri ponavljanoj doziranju, maksimalno se sniženje krvnog tlaka pri bilo kojoj dozi općenito postiže unutar 2-4 tjedna te se održava pri dugotrajnoj terapiji. U kombinaciji s hidroklorotiazidom postiže se dodatno značajno sniženje krvnog tlaka.

Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije ni drugih klinički neželjenih događaja.

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina mokraćom. Kliničko ispitivanje MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) procjenjivalo je smanjenje izlučivanje albumina mokraćom uzrokovano valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u usporedbi s amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) u 332 dijabetičara tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipin: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), normalnim ili povišenim krvnim tlakom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). U 24. tjednu izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ( $p < 0,001$ ) za 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom te otprilike 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Kliničko ispitivanje Diovan Reducion of Proteinuria (DROP) dodatno je ispitivalo učinkovitost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina mokraćom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak=150/88 mmHg) sa šećernom bolešću tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Bolesnici su randomizirani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) te liječeni 30 tjedana. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. U 30. tjednu izlučivanje albumina mokraćom je značajno smanjeno za 36% od početne vrijednosti sa 160 mg valsartana (95% CI: 22 do 47%) te za 44% sa 320 mg valsartana (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajna smanjenja izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

#### Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s antagonistom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili antagonistom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### ***Hidroklorotiazid***

Glavno mjesto djelovanja tiazidnih diuretika je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da receptor visokog afiniteta u bubrežnoj kori djeluje kao primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Način djelovanja tiazida uključuje inhibiciju Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> simportera, pretpostavlja se kompetiranjem za mjesto vezanja Cl<sup>-</sup> iona, čime se utječe na mehanizam reapsorpcije elektrolita: izravno povećanjem izlučivanja natrija i klorida u otprilike podjednakoj mjeri, a neizravno smanjenjem volumena plazme putem ovog diuretskog djelovanja, nakon čega dolazi do porasta aktivnosti renina u plazmi, sekrecije aldosterona i gubitka kalija mokraćom, te pada koncentracije kalija u serumu. Budući da je veza između renina i aldosterona posredovana angiotenzinom II, smanjenje kalija u serumu je manje izraženo kod zajedničke primjene s valsartanom, nego kod monoterapije hidroklorotiazidom.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno ispitivanje uključilo je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje pokazalo je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ( $\sim 100\ 000$  mg) (vidjeti i dio 4.4).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### ***Valsartan/hidroklorotiazid***

Sustavna bioraspoloživost hidroklorotiazida prilikom istodobne primjene s valsartanom smanjuje se za 30%. Istodobna primjena hidroklorotiazida ne utječe znatno na kinetiku valsartana. Ova interakcija nema utjecaja na primjenu kombinacije valsartana i hidroklorotiazida budući da su kontrolirana klinička ispitivanja pokazala jasni antihipertenzivni učinak, veći od onog postignutog primjenom pojedinog lijeka ili placeba.



### **Valsartan**

#### **Apsorpcija**

Nakon oralne primjene samo valsartana vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2-4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost (utvrđeno određivanjem AUC-a) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, navedeno smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

#### **Distribucija**

Volumen raspodjele valsartana u ravnotežnom stanju nakon intravenske primjene iznosi oko 17 l, što upućuje na to da se valsartan ne raspodjeljuje u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumске bjelancevine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

#### **Biotransformacija**

Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki djelatna.

#### **Eliminacija**

Valsartan pokazuje multieksponecijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  sat, a  $t_{1/2\beta}$  otprilike 9 sati). Valsartan se prvenstveno uklanja stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme iznosi oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme života valsartana je 6 sati.

### **Hidroklorotiazid**

#### **Apsorpcija**

Apsorpcija hidroklorotiazida nakon oralne primjene je brza ( $t_{max}$  otprilike 2 sata). Povećanje srednje vrijednosti AUC-a je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu. Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako postoji, ima vrlo malu kliničku značajnost. Apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida je 70% nakon oralne primjene.

#### **Distribucija**

Pravidni volumen raspodjele iznosi 4-8 l/kg. Cirkulirajući hidroklorotiazid se veže na bjelancevine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidroklorotiazid se također nakuplja u eritrocitima s razinom od otprilike 3 puta od razine u plazmi.

#### **Eliminacija**

Hidroklorotiazid se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek. Hidroklorotiazid se eliminira iz plazme s poluvijekom od prosječno 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. Nema promjene u kinetici hidroklorotiazida uz opetovano doziranje, a akumulacija je minimalna kod doziranja jedanput na dan. Više od 95% apsorbirane doze se izlučuje u nepromijenjenom obliku mokraćom. Bubrežni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem u bubrežne tubule.

### **Posebne skupine bolesnika**

#### **Starije osobe**

U starijih osoba zabilježena je nešto veća sustavna izloženost nego kod mlađih osoba. Međutim, pokazalo se da to nema nikakvog kliničkog značaja.

Malobrojni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen u starijih osoba (uključujući zdrave ispitanike i bolesnike s hipertenzijom) u odnosu na mlađe zdrave dobrovoljce.

### Oštećenje funkcije bubrega

Pri preporučenoj dozi VAL PLUS tableta nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30-70 ml/min.

Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (GFR <30 ml/min) i bolesnike na dijalizi nisu dostupni podaci za VAL PLUS tablete. Valsartan se u velikoj mjeri veže na bjelančevine plazme i ne uklanja se dijalizom, dok se uklanjanje hidroklorotiazida postiže dijalizom.

Ako postoji oštećenje bubrega, srednje vršne razine u plazmi i vrijednosti AUC za hidroklorotiazid se povećavaju, a brzina izlučivanja u mokraći se smanjuje. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, uočeno je povećanje AUC hidroklorotiazida od tri puta. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega uočeno je povećanje AUC od 8 puta. Hidroklorotiazid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3.).

### Oštećenje funkcije jetre

U farmakokinetičkom ispitivanju bolesnika s blagim (n=6) do umjerenim (n=5) oštećenjem funkcije jetre izloženost valsartanu (AUC i  $C_{max}$ ) je bila dvostruko veća nego u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.2. i 4.4.). Nema raspoloživih podataka o primjeni valsartana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje funkcije jetre nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Potencijalna toksičnost kombinacije valsartana i hidroklorotiazida nakon oralne primjene ispitivana je u štakora i primata u ispitivanjima koja su trajala do 6 mjeseci. Nisu se pojavili nalazi zbog kojih bi se isključila primjena terapijskih doza u ljudi.

Pretpostavlja se da su promjene nastale primjenom kombinacije u ispitivanjima kronične toksičnosti najvjerojatnije izazvane valsartanskom komponentom. Ciljni organ za ispitivanje toksičnosti bio je bubreg, a reakcija je bila jače izražena u primata nego štakora. Kombinacija je dovela do oštećenja bubrega (nefropatija s tubularnom bazofilijom, porast ureje u plazmi, kreatinina u plazmi i kalija u serumu, povećanja volumena mokraće i elektrolita u mokraći uz dozu od 30 mg/kg/d valsartana + 9 mg/kg/d hidroklorotiazida u štakora i 10 + 3 mg/kg/d u primata) vjerojatno zbog izmijenjene bubrežne hemodinamike. Te doze u štakora su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. Te doze u primata su 0,3 i 1,2 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne mase od 60 kg).

Visoke doze kombinacije valsartana i hidroklorotiazida su izazvale sniženje parametara za eritrocite (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/d u štakora i 30 + 9 mg/kg/d u primata). Te doze u štakora su 3,0 i 12 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. Te doze u primata su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne mase od 60 kg).

U primata je uočeno oštećenje u želučanoj sluznici (uz dozu od 30 + 9 mg/kg/d). U bubregu je kombinacija također dovela do hiperplazije aferentnih arteriola (pri 600 + 188 mg/kg/d u štakora te od 30 + 9 mg/kg/d u primata). Te doze u primata su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. Te doze u štakora su 18 i 73 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne mase od 60 kg).

Izgleda da se gore navedeni učinci mogu pripisati farmakološkim učincima visokih doza valsartana (blokada angiotenzin II-inducirane inhibicije oslobađanja renina, uz stimulaciju stanica koje stvaraju renin), a također se javljaju i s ACE-inhibitorima. Izgleda da ovi nalazi nisu značajni za primjenu terapijskih doza valsartana u ljudi.

Kombinacija valsartana i hidroklorotiazida nije ispitana na mutagenost, kromosomske lomove ili karcinogenost, jer nema dokaza o interakciji između dviju tvari. Međutim, ti testovi su provedeni pojedinačno za valsartan i hidroklorotiazid te nisu nađeni dokazi mutagenosti, kromosomskih lomova ni karcinogenosti.

U štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije rezultirale smanjenim preživljavanjem, smanjenim dobivanjem tjelesne mase i odgođenim razvojem (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) kod potomaka (vidjeti dio 4.6.). Te doze u štakora (600 mg/kg/dan) su otprilike 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup> (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne mase od 60 kg). Slični nalazi su uočeni s valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora i kunića. U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja (segment II) s valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora i kunića nije bilo dokaza teratogenosti; uočena je, međutim, fetotoksičnost povezana s toksičnošću za majku.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### VAL PLUS 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

##### Jezgra:

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
povidon  
talk  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

##### Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
lecitin  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crni (E172)

#### VAL PLUS 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

##### Jezgra:

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
povidon  
talk  
magnezijev stearat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol)

talk

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350

lecitin

željezov oksid, crveni (E172)

sunset yellow FCF (E110)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2x14) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

56 (4x14) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48000 Koprivnica

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

VAL PLUS 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-202733765

VAL PLUS 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-227056592

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 08. kolovoza 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. kolovoza 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. svibnja 2021.