

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Valnorm H 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete  
Valnorm H 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete  
Valnorm H 160 mg/25 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka Valnorm H 80 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Svaka Valnorm H 160 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Svaka Valnorm H 160 mg/25 mg filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

#### *Valnorm H 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete*

Filmom obložena tableta, svijetlonarančasta, ovalna, blago konveksna, s utisnutom oznakom "HGH" na jednoj i "CG" na drugoj strani. Duljina tablete je približno 10,2 mm, a širina tablete približno 5,4 mm.

#### *Valnorm H 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete*

Filmom obložena tableta, tamnocrvena, ovalna, blago konveksna, s utisnutom oznakom "HHH" na jednoj i "CG" na drugoj strani. Duljina tablete je približno 15,2 mm, a širina tablete približno 6,2 mm.

#### *Valnorm H 160 mg/25 mg filmom obložene tablete*

Filmom obložena tableta, smeđenarančasta, ovalna, blago konveksna, s utisnutom oznakom "HXH" na jednoj i "NVR" na drugoj strani. Duljina tablete je približno 14,2 mm, a širina tablete približno 5,7 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Valnorm H je kombinacija fiksnih doza indicirana u bolesnika u kojih krvni tlak nije adekvatno kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza Valnorma H je jedna filmom obložena tableta jedanput dnevno. Preporučuje se pojedinačno titriranje doze svake komponente. U svakom slučaju, potrebno je titrirati dozu pojedinačnih komponenti do sljedeće doze kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i drugih štetnih događaja.

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

Nakon uvođenja terapije potrebno je procijeniti klinički odgovor na Valnorm H te ako je krvni tlak i dalje nekontroliran, doza se može povećati povećanjem bilo koje komponente do maksimalne doze valsartan/hidroklorotiazida od 320 mg/25 mg.

Značajni antihipertenzivni učinak postiže se unutar 2 tjedna.

U većine bolesnika, maksimalni učinci se primijete 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

Valnorm H se može uzimati s hranom ili bez nje i treba ga uzimati s vodom.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $\geq 30$  ml/min). Budući da sadrži komponentu hidroklorotiazid, primjena Valnorma H kontraindicirana je u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (GFR  $< 30$  ml/min) i anurijom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.). U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) kontraindicirana je istodobna primjena valsartana i aliskirena (vidjeti dio 4.3.).

##### *Šećerna bolest*

U bolesnika sa šećernom bolesti kontraindicirana je istodobna primjena valsartana i aliskirena (vidjeti dio 4.3.).

##### *Oštećenje funkcije 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 prilagođavanje doze hidroklorotiazida u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Zbog komponente valsartana, Valnorm H je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili s bilijarnom cirozom i kolestazom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

##### *Starije osobe*

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

##### *Pedijatrijski bolesnici*

Ne preporučuje se primjena Valnorma H u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na valsartan, hidroklorotiazid, druge sulfonamidne lijekove ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 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, hiperkalcemija i simptomatska hiperuricemija.
- Istodobna primjena Valnorma H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR<60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

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

##### Promjene elektrolita u serumu

###### *Valsartan*

Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij i ostalim tvarima koje mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti kontrola kalija.

###### *Hidroklorotiazid*

Hipokalijemija je zabilježena tijekom liječenja tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid. Preporučuje se česta kontrola kalija u serumu.

Liječenje tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, povezano je s hiponatrijemijom, i hipokloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može rezultirati hipomagnezijemijom. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcija. To može rezultirati hiperkalcemijom.

Kao i u svakog bolesnika koji prima terapiju diureticima, potrebno je periodički određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim intervalima.

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

U bolesnika koji primaju tiazidne diuretike, uključujući hidroklorotiazid, potrebno je pratiti kliničke znakove neravnoteže tekućine ili elektrolita.

U bolesnika s teškim nedostatkom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja terapije Valnormom H. Prije započinjanja liječenja Valnormom H potrebno je korigirati nedostatak natrija i/ili volumena tekućine.

##### Bolesnici s teškim kroničnim zatajenjem srca ili drugim stanjima koja stimuliraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

U bolesnika čija bubrežna funkcija može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorima) povezano je s pojavom oligurije i/ili progresivne azotemije, a u rijetkim slučajevima i s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Za procjenu stanja bolesnika sa zatajenjem srca ili nakon infarkta miokarda potrebno je uvijek uključiti i procjenu funkcije bubrega. Primjena Valnorma H u bolesnika s teškim kroničnim zatajenjem srca nije utvrđena.

Stoga se ne može isključiti da bi zbog inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, primjena Valnorma H također mogla bila povezana s oštećenjem funkcije bubrega. Valnorm H se ne smije primjenjivati u ovih bolesnika.

##### Stenoza bubrežne arterije

Valnorm H se ne smije koristiti za liječenje hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega, zbog mogućeg porasta ureje u krvi i kreatinina u serumu u tih bolesnika.

##### Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnike s primarnim hiperaldosteronizmom ne smije se liječiti Valnormom H jer njihov renin-angiotenzinski sustav nije aktiviran.

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

Kao i sa svim ostalim vazodilatatorima, poseban je oprez potreban u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega s klirensom kreatinina  $\geq 30$  ml/min (vidjeti dio 4.2.). Preporučuje se periodičko praćenje razina kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu kod primjene Valnorma H u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

### Presadivanje bubrega

Trenutno nema iskustva sigurne primjene Valnorma H u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre bez kolestaze, Valnorm H potrebno je primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.). Tiazide je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, budući da manje promjene u ravnoteži tekućine ili elektrolita mogu ubrzati hepatičku komu.

### Angioedem u anamnezi

Angioedem, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji je uzrokovao opstrukciju dišnih putova i/ili oticanje lica, usana, ždrijela, i/ili jezika, prijavljen je u bolesnika liječenih valsartanom; neki od ovih bolesnika iskusili su angioedem s drugim lijekovima, uključujući ACE inhibitore. Primjena Valnorma H u bolesnika u kojih se razvio angioedem mora se odmah prekinuti, a Valnorm H se ne smije ponovno primijeniti (vidjeti dio 4.8.).

### Sistemska eritematozni lupus

Zabilježeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemska eritematozni lupus.

### Drugi metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povišiti razine kolesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika s dijabetesom može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati intermitentno i blago povećanje kalcija u serumu u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Primjenu tiazida potrebno je prekinuti prije izvođenja testova paratireoidne funkcije.

### Fotosenzitivnost

Zabilježeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko se tijekom liječenja pojave fotosenzitivne reakcije, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na zamjenska antihipertenzivna liječenja s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, odmah se mora prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te ako je to primjereno, potrebno je započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

### Općenito

Oprez je potreban u bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste receptora angiotenzina II. 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.

Primarno liječenje je 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, blokatora 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, blokatora 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 blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

### 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 dvjema epidemiološkim studijama 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).

### Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Valnorm H i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

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

### *Interakcije povezane s valsartanom i hidroklorotiazidom*

### ***Ne preporučuje se istodobna primjena***

### Litij

Pri istodobnoj primjeni litija s ACE-inhibitorima, antagonistima receptora angiotenzin II ili tiazidima, uključujući hidroklorotiazid, uočen je reverzibilni porast koncentracije litija u serumu i toksičnost. Pretpostavlja se da opasnost od toksičnosti litija može biti dodatno povećana s Valnormom H, budući da je bubrežni klirens litija smanjen s tiazidima. Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu.

### **Istodobna primjena koja zahtijeva oprez**

#### Ostali antihipertenzivni lijekovi

Valnorm H može pojačati učinke drugih tvari s antihipertenzivnim svojstvima (npr. guanetidina, metildope, vazodilatatora, ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina, beta blokatora, blokatora kalcijevih kanala i direktnih reninskih inhibitora).

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

Moguć je smanjeni odgovor na presorne amine. Klinički značaj ovog učinka nije siguran te on nije dovoljan da se isključi njihova primjena.

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista angiotenzina II i hidroklorotiazida kada se primjenjuju istodobno. Osim toga, istodobna primjena Valnorma H i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije i porasta kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

### Interakcije povezane s valsartanom

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranim primjenom ACE inhibitora, blokatora 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.).

Istodobna primjena Valnorma H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.3. i 5.1.).

### **Istodobna primjena se ne preporučuje**

#### Diuretici koji štede kalij, nadomjesci za kalij, zamjene za sol koje sadrže kalij i druge tvari koje mogu povećati razine kalija

Ako se lijek koji utječe na razine kalija smatra neophodnim u kombinaciji s valsartanom, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.

#### Prijenosnici

In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera OATP1B1/OATP1B3 i efluksnog MRP2 transportera. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Istodobna primjena inhibitora transportera (npr. rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potrebna je odgovarajuća skrb na početku i na kraju istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

#### Bez interakcije

Kod ispitivanja interakcija s valsartanom, nisu nađene klinički značajne interakcije s valsartanom i bilo kojom od sljedećih tvari: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Digoksin i indometacin mogu ući u interakciju s hidroklorotiazidnom komponentom Valnorma H (vidjeti interakcije povezane s hidroklorotiazidom).

#### Interakcije povezane s hidroklorotiazidom

##### **Istodobna primjena koja zahtijeva oprez**

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

Hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida može se povećati kod istodobne primjene kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilatne kiseline i derivata.

Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom hidroklorotiazid-valsartan, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi (vidjeti dio 4.4.).

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

Zbog rizika od hipokalijemije, hidroklorotiazid je potrebno primjenjivati s oprezom s lijekovima koji mogu izazvati torsades de pointes posebice s antiaritmicima klase Ia i klase III te nekim antipsihoticima.

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

Hiponatrijemijski učinak diuretika može se pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. Savjetuje se oprez kod dugoročne primjene tih lijekova.

##### Glikozidi digitalisa

Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvana tiazidima mogu se javiti kao neželjeni učinci koji pogoduju nastanku srčanih aritmija izazvanih digitalisom (vidjeti dio 4.4.).

##### Kalcijeve soli i vitamin D

Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s vitaminom D ili kalcijevim solima može povećati porast kalcija u serumu. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s kalcijevim solima može uzrokovati hiperkalcemiju u bolesnika kod kojih postoje predispozicije za hiperkalcemiju (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 prilagoditi dozu antidijabetika. Metformin je potrebno primjenjivati s oprezom zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

##### Beta blokatori i diazoksid

Istovremena 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)

Može biti potrebno prilagoditi doze urikozuričnih lijekova budući da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećati doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

##### Antikolinergici i drugi lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može biti povećana antikolinergicima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Suprotno tome,

predviđa se da prokinetički lijekovi poput cisaprida mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

#### Amantadin

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od nuspojava izazvanih amantadinom.

#### Ionsko-izmjenjivačke smole

Apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, smanjuju kolestiramin ili kolestipol. To bi moglo rezultirati subterapijskim učincima tiazidnih diuretika. Međutim, planiranje primjene doze hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjeni najmanje 4 h prije ili 4 – 6 h nakon primjene smola potencijalno bi smanjilo interakciju.

#### Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti bubrežno izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

#### Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje mišićnih relaksansa kao što su derivati kurare.

#### Ciklosporin

Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta.

#### Alkohol, barbiturati ili narkotici

Istodobna primjena tiazidnih diuretika s tvarima koje imaju učinak snižavanja krvnog tlaka (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkog središnjeg živčanog sustava ili izravnim vazodilatacijskim djelovanjem) mogla bi potaknuti ortostatsku hipotenziju.

#### Metildopa

Postoje izolirana izvješća o hemolitičkoj anemiji u bolesnika koji se istodobno liječe metildopom i hidroklorotiazidom.

#### Jodna kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza preparata s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati.

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

#### Trudnoća

##### **Valsartan**

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

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije dostatan za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati s ovom skupinom lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na zamjensko antihipertenzivno liječenje, s potvrđenim



profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te ako je to primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom. Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ako je do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II došlo od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II potrebno je pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije (također vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### ***Hidroklorotiazid***

Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može ugroziti fetoplacentnu perfuziju i može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

#### ***Dojenje***

Nisu dostupni podaci o primjeni valsartana tijekom dojenja. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se ne preporučuje primjena Valnorma H tijekom dojenja. Uputno je primijeniti zamjenska liječenja s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebice kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

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

Nisu provedena ispitivanja učinaka Valnorma H na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima potrebno je uzeti u obzir da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i laboratorijski nalazi, koji su se češće javljali uz valsartan s hidroklorotiazidom u usporedbi s placebom, te nuspojave koje su zabilježene u individualnim izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, niže su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava.

Tijekom liječenja s valsartanom/hidroklorotiazidom mogu se javiti nuspojave za koje je poznato da se javljaju s pojedinačnom komponentom, no one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

#### ***Učestalost nuspojava s valsartanom/hidroklorotiazidom***

<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>	
Manje često	dehidracija
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	
Vrlo rijetko	omaglica
Manje često	parestezija
Nepoznato	sinkopa
<b><i>Poremećaji oka</i></b>	
Manje često	zamagljen vid
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>	
Manje često	tinitus

<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Manje često	hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</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	mialgija
Vrlo rijetko	artritis
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Nepoznato	oštećenje funkcije bubrega
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često	umor
<b>Pretrage</b>	
Nepoznato	porast vrijednosti mokraćne kiseline u serumu, porast vrijednosti bilirubina i kreatinina u serumu, hipokalijemija, hiponatrijemija, povišenje vrijednosti dušika iz uree u krvi, neutropenija

#### Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave Valnorma H, čak iako nisu uočene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet.

#### Učestalost nuspojava s valsartanom

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Nepoznato	smanjene vrijednosti hemoglobina, smanjene vrijednosti hematokrita, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Nepoznato	ostale reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije uključujući serumske bolesti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Nepoznato	porast kalija u serumu, hiponatrijemija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često	vertoglavica
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Nepoznato	vaskulitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Manje često	bol u abdomenu
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Nepoznato	porast 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 s hidroklorotiazidom

Hidroklorotiazid je u velikoj mjeri propisivan dugi niz godina, često u višim dozama od onih sadržanih u Valnormu H. Sljedeće nuspojave zabilježene su u bolesnika liječenih samo tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid:

<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>	
Rijetko	trombocitopenija, ponekad s purpurom
Vrlo rijetko	agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži
Nepoznato	aplastična anemija
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava</i></b>	
Vrlo rijetko	reakcije preosjetljivosti
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i></b>	
Vrlo često	hipokalijemija, povišenje lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)
Često	hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hiperuricemija
Rijetko	hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja
Vrlo rijetko	hipokloremijska alkalozia
<b><i>Psijhijatrijski poremećaji</i></b>	
Rijetko	depresija, poremećaji spavanja
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	
Rijetko	glavobolja, omaglica, parestezije
<b><i>Poremećaji oka</i></b>	
Rijetko	oštećenje vida
Nepoznato	akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>	
Rijetko	srčane aritmije
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>	
Često	posturalna hipotenzija
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i></b>	
Vrlo rijetko	respiratorni distress uključujući pneumonitis i edem pluća, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>	
Često	gubitak teka, blaga mučnina i povraćanje
Rijetko	konstipacija, probavna nelagoda, proljev
Vrlo rijetko	pankreatitis
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>	
Rijetko	intrahepatička kolestaza ili žutica
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i></b>	
Nepoznato	disfunkcija bubrega, akutno zatajenje bubrega
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>	
Često	urtikarija i drugi oblici osipa
Rijetko	fotosenzitivnost
Vrlo rijetko	nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa
Nepoznato	erythema multiforme
<b><i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i></b>	
Nepoznato	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>	
Nepoznato	pireksija, astenija
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>	
Nepoznato	mišićni spazam
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i></b>	
Često	impotencija

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi

Predožiranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Uz to, sljedeći znakovi i simptomi se mogu javiti zbog predožiranja hidroklorotiazidnom komponentom: mučnina, somnolencija, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim aritmijama i grčevima mišića.

#### Liječenje

Poduzete terapijske mjere ovise o vremenu uzimanja lijeka, vrsti i težini simptoma, pri čemu je najvažnije stabilizirati stanje krvnog optoka.

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba poleći i hitno dati nadomjestke soli 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:** Lijekovi koji djeluju na sustav renin-angiotenzin; Antagonisti angiotenzina II i diuretici

ATK oznaka: C09DA03

#### *Valsartan/hidroklorotiazid*

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

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu bili adekvatno kontrolirani valsartanom od 80 mg, uočeno je značajno veće sniženje srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom valsartana/hidroklorotiazida u dozi od 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) u usporedbi s valsartanom od 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i valsartanom

od 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio na liječenje (dijastolički krvni tlak < 90 mmHg ili sniženje  $\geq$  10 mmHg) s valsartanom/ hidroklorotiazidom u dozi od 80/12,5 mg (51%) u usporedbi s valsartanom od 80 mg (36%) i valsartanom od 160 mg (37%).

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

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

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu bili adekvatno kontrolirani valsartanom od 160 mg, uočeno je značajno veće sniženje srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom valsartana/hidroklorotiazida u dozi od 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) i valsartanom/hidroklorotiazidom 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) u usporedbi s valsartanom od 160 mg (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 na liječenje (dijastolički krvni tlak < 90 mmHg ili sniženje  $\geq$  10 mmHg) s valsartanom/hidroklorotiazidom u dozi od 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) u usporedbi s valsartanom od 160 mg (49%).

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

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu bili adekvatno kontrolirani valsartanom od 320 mg, uočeno je značajno veće sniženje srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom valsartana/hidroklorotiazida u dozi od 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) i valsartanom/hidroklorotiazidom 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) u usporedbi s valsartanom od 320 mg (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 na liječenje

(dijastolički krvni tlak < 90 mmHg ili sniženje  $\geq$  10 mmHg) s valsartanom/hidroklorotiazidom u dozi od 320/25 mg (75%) i 320/12,5 mg (69%) u usporedbi s valsartanom od 320 mg (53%).

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

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidroklorotiazidom došlo je do sniženja kalija u serumu ovisnog o dozi. Sniženje kalija u serumu češće se javljalo u bolesnika koji su primali 25 mg hidroklorotiazida, od onih koji su primali 12,5 mg hidroklorotiazida. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartanom/hidroklorotiazidom učinak hidroklorotiazida na smanjenje kalija bio je umanjen učinkom valsartana na štednju kalija.

Korisni učinci valsartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet trenutno nisu poznati.

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

### Valsartan

Valsartan je oralno aktivni specifični antagonist receptora angiotenzina II (Ang II). Djeluje selektivno na AT<sub>1</sub> podvrstu receptora, odgovornu za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT<sub>1</sub> receptora valsartanom mogu stimulirati neblokiran AT<sub>2</sub> receptor, za koji se čini da je protuteža učincima AT<sub>1</sub> receptora. Valsartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptor te ima znatno veći (oko 20 000 puta) afinitet 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, poznat i kao kininaza II, koji pretvara Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, niti pojačava djelovanje bradikinina ili supstancije P, nije vjerojatno da su antagonisti receptora angiotenzina II povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja bila je značajno ( $p < 0,05$ ) niža u bolesnika liječenih valsartanom u odnosu na one liječene ACE inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkom ispitivanju bolesnika s anamnezom suhog kašlja tijekom liječenja ACE inhibitorom kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik u usporedbi sa 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom ( $p < 0,05$ ).

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka bez utjecaja na brzinu pulsa.

U većine bolesnika, nakon primjene pojedinačne oralne doze, antihipertenzivno djelovanje počinje unutar 2 sata, a maksimalno sniženje krvnog tlaka se postiže unutar 4 – 6 sati. Antihipertenzivni učinak traje preko 24 sata nakon primjene. 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 s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina mokraćom. Kliničko ispitivanje MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) procjenjivalo je smanjenje izlučivanja albumina mokraćom uz valsartan (80 – 160 mg jednom dnevno) u usporedbi s amlodipinom (5 – 10 mg jednom dnevno) u 332 dijabetičara tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškarca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ili povišenim krvnim tlakom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi < 120 µmol/l). U 24. tjednu izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ( $p < 0,001$ ) za 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: - 40,4 do -19,1) uz valsartan te oko 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: - 5,6 do 14,9) uz amlodipin, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Kliničko ispitivanje DROP (eng. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dodatno je ispitivalo učinkovitost valsartana na smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak 150/88 mmHg) s dijabetesom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost 102 µg/min; 20 – 700 µg/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu: 80 µmol/l). Bolesnici su bili randomizirani da primaju jednu od 3 doze valsartana (160, 320 i 640 mg jednom dnevno) i liječeni 30 tjedana. Cilj ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2. U 30. tjednu, izlučivanje albumina mokraćom je značajno smanjeno za 36% u odnosu na početnu vrijednost uz valsartan od 160 mg (95% CI: 22 do 47%) te za 44% uz valsartan od 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160 – 320 mg valsartana dovodi do klinički značajnog smanjenja izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

#### 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 blokatorom 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 blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori 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 blokatorom 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

Primarno mjesto djelovanja tiazidnih diuretika je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da u kori bubrega postoji receptor visokog afiniteta koji 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 vjerojatno kompeticijom za mjesto vezanja Cl<sup>-</sup> iona, te tako utječe na mehanizam reapsorpcije elektrolita: direktno povećavaju izlučivanje natrija i klorida u

otprilike jednakoj mjeri te indirektno diuretskim učinkom smanjuju volumen plazme s posljedičnim porastom aktivnosti renina u plazmi, sekrecijom aldosterona i gubitkom kalija mokraćom te smanjenjem kalija u serumu. Veza renin-aldosteron posredovana je angiotenzinom II, tako da je smanjenje kalija u serumu 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. Jedna studija uključila 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. Druga studija pokazala 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 (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska raspoloživost hidroklorotiazida smanjena je za oko 30% kada se primjenjuje zajedno s valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utječe značajno zajednička primjena s hidroklorotiazidom. Ova uočena interakcija ne utječe na primjenu kombinacije valsartana i hidroklorotiazida, budući da su kontrolirana klinička ispitivanja pokazala jasan antihipertenzivni učinak veći od onog koji se postiže primjenom pojedinačnih djelatnih tvari ili placeba.

### Valsartan

#### *Apsorpcija*

Nakon oralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2 – 4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC-a) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50%, premda su od oko 8 sati nakon uzimanja doze koncentracije valsartana u plazmi slične u skupini koja je uzimala uz hranu i one koja je bila natašte. Navedeno smanjenje AUC-a nije, međutim, praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može uzimati s hranom ili bez nje.

#### *Distribucija*

Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u visokom postotku veže na serumske proteine (94 – 97%), uglavnom na serumski albumin.

#### *Biotransformacija*

Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se samo 20% doze može naći u obliku metabolita. Hidroksi metabolit je identificiran u plazmi u niskim koncentracijama (manje od 10% AUC-a valsartana). Taj metabolit nije farmakološki djelatatan.

#### *Eliminacija*

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  sat, a  $t_{1/2\beta}$  oko 9 sati). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83%) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom u nepromijenjenom obliku. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 L/sat, dok je bubrežni klirens 0,62 L/sat (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme valsartana je 6 sati.

### Hidroklorotiazid



### *Apsorpcija*

Apsorpcija hidroklorotiazida nakon oralne primjene je brza ( $t_{\max}$  oko 2h). Povećanje srednje vrijednosti AUC-u je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako postoji, ima vrlo malu kliničku značajnost. Apsolutna bioraspodjeljivost hidroklorotiazida je 70% nakon oralne primjene.

### *Distribucija*

Prividni volumen distribucije je 4 – 8 l/kg.

Cirkulirajući hidroklorotiazid se veže za proteine u serumu (40 – 70%), uglavnom na serumski albumin. Hidroklorotiazid se također nakuplja u eritrocitima s razinom od približno 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 nakupljanje je minimalno kod doziranja jedanput dnevno. Više od 95% apsorbirane doze se izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Bubrežni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem u bubrežne tubule.

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

Sustavna izloženost valsartanu bila je u nekih starijih ispitanika nešto viša nego u mladima; to međutim nema nikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i u zdravih i u hipertenzivnih starijih bolesnika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U preporučenoj dozi Valnorma H nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30 – 70 ml/min.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) i u bolesnika na dijalizi nema dostupnih podataka za Valnorm H. Valsartan se u velikoj mjeri veže za proteine plazme i ne odstranjuje se dijalizom, dok se uklanjanje hidroklorotiazida postiže dijalizom.

Ako postoji oštećenje funkcije 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 funkcije bubrega, uočeno je povećanje AUC hidroklorotiazida od tri puta. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega uočeno je povećanje AUC od 8 puta. Hidroklorotiazid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U ispitivanju farmakokinetike u bolesnika s blagom (n=6) do umjerenom (n=5) disfunkcijom jetre, izloženost valsartanu se otprilike dvostruko povećala u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Nema podataka o primjeni valsartana u bolesnika s teškom disfunkcijom jetre (vidjeti dio 4.3.). Bolest jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U ispitivanjima kronične toksičnosti, promjene uzrokovane kombinacijom najvjerojatnije su uzrokovane komponentom valsartana. Ciljni organ za ispitivanje toksičnosti bio je bubreg, a reakcija je bila izraženija u marmozet majmuna nego u štakora. Kombinacija je dovela do oštećenje bubrega (nefropatija s tubularnom bazofilijom, porastom ureje u plazmi, kreatinina u plazmi i kalija u serumu, povećanja volumena mokraće i elektrolita u mokraći pri dozi od 30 mg/kg/dan valsartana + 9 mg/kg/dan hidroklorotiazida u štakora i 10 + 3 mg/kg/dan u majmuna), vjerojatno zbog promjene bubrežne hemodinamike. Te doze u štakora, redom, predstavljaju 0,9 i 3,5 puta veće doze od maksimalne preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. Te doze u marmozet majmuna, redom, predstavljaju 0,3 i 1,2 puta veće doze od maksimalne preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup> (izračun podrazumijeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida u bolesnika tjelesne težine od 60 kg).

Visoke doze kombinacije valsartana i hidroklorotiazida uzrokovale su sniženje parametara za eritrocite (broja eritrocita, hemoglobina, hematokrita, od 100 + 31 mg/kg/dan u štakora i 30 + 9 mg/kg/dan u marmozet majmuna). Te doze u štakora, redom, predstavljaju 3,0 i 12 puta veće doze od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. Te doze u marmozet majmuna, redom, predstavljaju 0,9 i 3,5 puta veće doze od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup> (izračun podrazumijeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida te bolesnika tjelesne težine od 60 kg).

U marmozet majmuna je uočeno oštećenje sluznice želuca (pri dozi od 30 + 9 mg/kg/dan). Kombinacija je također dovela do hiperplazije aferentnih arteriola bubrega (pri dozi od 600 + 188 mg/kg/dan u štakora te 30 + 9 mg/kg/dan u marmozet majmuna). Te doze u marmozet majmuna, redom, predstavljaju 0,9 i 3,5 puta veće doze od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup>. Te doze u štakora, redom, predstavljaju 18 i 73 puta veće doze od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m<sup>2</sup> (izračun podrazumijeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida te bolesnika tjelesne težine od 60 kg).

Izgleda da se gore navedeni učinci mogu pripisati farmakološkim učincima visokih doza valsartana (blokade angiotenzinom 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 kancerogenost jer ne postoje dokazi o interakciji između ove dvije tvari. Međutim, ovi su testovi provedeni pojedinačno za valsartan i hidroklorotiazid te nisu nađeni dokazi o mutagenosti, kromosomskih lomova ili kancerogenosti.

U štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije rezultirale smanjenim preživljavanjem, smanjenim dobivanjem tjelesne težine i odgođenim razvojem (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) kod mladunčadi (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> (izračun podrazumijeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana te bolesnika tjelesne težine od 60 kg). Slični nalazi su uočeni s valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora i kunića. U ispitivanjima 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

### Jezgra

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

### Ovojnica

*Valnorm H 80 mg/12,5 mg:*

hipromeloza  
makrogol 8000  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172).

*Valnorm H 160 mg/12,5 mg:*

hipromeloza  
makrogol 8000  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172).

*Valnorm H 160 mg/25 mg:*

hipromeloza  
makrogol 4000  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crni (E172).

## 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Valnorm H 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg  
PVC/PVDC/Al blister pakiranja  
PVC/PE/PVDC/Al blister pakiranja  
PA/Al/PVC/Al blister pakiranja

Veličina pakiranja: jedno pakiranja sadrži 30 ili 60 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Sandoz d. o. o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

Valnorm H 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-232279054

Valnorm H 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-354833410

Valnorm H 160 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-281037476

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

Datum prvog odobrenja: 27.03.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.09.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

31. svibnja 2023.