

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Brazart[®] plus film tablete, 80 mg + 12,5 mg
Brazart[®] plus film tablete, 160 mg + 12,5 mg
Brazart[®] plus film tablete, 160 mg + 25 mg
Brazart[®] plus film tablete, 320mg + 12,5 mg
Brazart[®] plus film tablete, 320 mg + 25 mg

INN: valsartan, hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Brazart plus 80 mg + 12,5 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida

Brazart plus 160 mg + 12,5 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida

Brazart plus 160 mg + 25 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida

Brazart plus 320 mg + 12,5 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži 320 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida

Brazart plus 320 mg + 25 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži 320 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Brazart plus 80 mg + 12,5 mg: Okrugle, bikonveksne film tablete crvenkastoružičaste boje.

Brazart plus 160 mg + 12,5 mg: Okrugle, bikonveksne film tablete crvenkastobraon boje.

Brazart plus 160 mg + 25 mg: Okrugle, bikonveksne film tablete narandžastobraon boje.

Brazart plus 320 mg + 12,5 mg: Okrugle, bikonveksne film tablete svetloružičaste boje.

Brazart plus 320 mg + 25 mg: Okrugle, bikonveksne film tablete žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Lek Brazart plus, fiksna kombinacija, je indikovano za lečenje pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidrohlorotiazidom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza leka Brazart plus je jedna film tableta jednom dnevno. Preporučuje se pojedinačno titriranje doze svake aktivne supstance. U svakom slučaju, potrebno je sprovesti titriranje pojedinačnih komponenti do sledeće doze kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i drugih neželjenih događaja.

Kada je klinički opravdano, kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidrohlorotiazidom može se razmotriti direktni prelaz sa monoterapije na fiksnu kombinaciju pod uslovom da je sprovedeno preporučeno titriranje doze pojedinačnih komponenti.

Nakon uvođenja terapije potrebno je proceniti klinički odgovor na Brazart plus, i ukoliko krvni pritisak ostane nekontrolisan, doza se može povećati povećanjem bilo koje komponente do maksimalne doze od 320 mg/25 mg leka Brazart plus.

Antihipertenzivno dejstvo se značajno ostvaruje u periodu od 2 nedelje.

Kod većine pacijenata, maksimalni efekti su zabeleženi u roku od 4 nedelje. Međutim, kod nekih pacijenata može biti potrebno 4-8 nedelja lečenja. Ovo je potrebno uzeti u obzir prilikom titracije doze.

Način primene

Lek Brazart plus se može uzimati sa hranom ili bez nje, a treba ga uzeti sa vodom.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) ≥ 30 mL/min). S obzirom na to da sadrži hidrohloriazid, primena leka Brazart plus kontraindikovana je kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min) i sa anurijom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre, bez holestaze, doza valsartana ne treba biti veća od 80 mg (videti odeljak 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze hidrohloriazida kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga što sadrži valsartan, ovaj lek Brazart plus je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili sa bilijarnom cirozom i holestazom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2)

Starije osobe

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijski pacijenti

Primena leka Brazart plus se ne preporučuje kod dece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na valsartan, hidrohloriazid, druge sulfonamide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.4 i 4.6.).
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), anurija.
- Refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperurikemija.
- Istovremena primena leka Brazart plus sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73m²) (videti odeljak 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Promene elektrolita u serumu

Valsartan

Ne preporučuje se istovremena primena suplemenata kalijuma, diureticima koji štede kalijum, zamena za so koje sadrže kalijum, ili drugih lekova koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u krvi (heparin, itd.). Preporučuje se adekvatno kontrolisanje kalijuma u serumu.

Hidrohloriazid

Tokom lečenja tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, zabeležena je hipokalemija. Preporučuje se česta kontrola kalijuma u serumu.

Lečenje tiazidnim diureticima, uključujući i hidrohlorotiazid, udruženo je sa hiponatremijom i hipohloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući i hidrohlorotiazid, povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može da izazove hipomagnezemiju. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcijuma. To može dovesti do hiperkalcemije.

Kao i kod bilo kog pacijenta koji je na terapiji diureticima, potrebno je periodično određivanje elektrolita u serumu u odgovarajućim intervalima.

Pacijenti sa smanjenim vrednostima natrijuma i/ili volumena

Kod pacijenata koji primaju tiazidne diuretike, uključujući hidrohlorotiazid, potrebno je pratiti kliničke znakove neravnoteže tečnosti ili elektrolita.

Kod pacijenata sa teškim nedostatkom natrijuma i/ili smanjenim volumenom tečnosti, poput onih koji primaju velike doze diuretika, u retkim slučajevima može nastati simptomatska hipotenzija posle započinjanja terapije lekom Brazart plus. Nedostatak natrijuma i/ili volumena tečnosti treba korigovati pre nego što se počne lečenje lekom Brazart plus.

Pacijenti sa teškom hroničnom insuficijencijom srca ili drugim stanjima koja stimulišu sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Kod pacijenata kod kojih bubrežna funkcija može zavisiti od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (kao što su pacijenti sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom), terapija inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima može dovesti do oligurije i/ili progresivne azotemije i u retkim slučajevima akutne bubrežne insuficijencije i/ili smrti. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili kod onih nakon infarkta miokarda potrebna je procena bubrežne funkcije. Upotreba leka Brazart plus kod pacijenata sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom nije ustanovljena.

Stoga, ne može biti isključeno da zbog inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sistema primena leka Brazart plus takođe može biti dovedena u vezu sa oštećenjem bubrežne funkcije. Lek Brazart plus ne treba koristiti kod ovih pacijenata.

Stenoza renalne arterije

Brazart plus ne treba koristiti za lečenje hipertenzije kod pacijenata sa unilateralnom ili bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije kod postojanja samo jednog bubrega, s obzirom na to da vrednosti uree u krvi i kreatinina u serumu mogu porasti kod takvih pacijenata.

Primarni hiperaldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom ne treba lečiti kombinacijom valsartan/hidrohlorotiazid zato što njihov renin-angiotenzin sistem nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija

Kao i sa svim ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez kod pacijenata koji boluju od aortne ili mitralne stenozе, ili od opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnim poremećajem sa klirensom kreatinina ≥ 30 mL/min (videti odeljak 4.2). Kada se lek Brazart plus koristi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu.

Transplantacija bubrega

Trenutno nema iskustava o bezbednosti primene leka Brazart plus kod pacijenata kod kojih je nedavno obavljena transplantacija bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bezolestaze lek Brazart plus treba primenjivati oprezno (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Tiazide treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, jer manje promene u ravnoteži vode i elektrolita mogu dovesti do hepatične kome.

Angioedem u istoriji bolesti

Kod pacijenata lečenih valsartanom prijavljen je angioedem, uključujući oticanje larinksa i glotisa, koji uzrokuje opstrukciju disajnih puteva i /ili oticanje lica, usana, ždrela, i /ili jezika; neki od ovih pacijenata su prethodno imali angioedem primenom drugih lekova, uključujući ACE inhibitore. Primenu leka Brazart plus treba odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije angioedem, i lek Brazart plus se ne sme ponovo uzimati (videti odeljak 4.8).

Sistemska lupus eritematozus

Za tiazidne diuretike, uključujući hidrohlorotiazid, opisano je da pogoršavaju ili aktiviraju sistemska lupus eritematozus.

Drugi metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu da izmene toleranciju na glukozu i povećaju koncentraciju holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom može biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih hipoglikemijskih lekova.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i prouzrokovati povremena i blaga povećanja kalcijuma u serumu iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcijuma. Značajna hiperkalcemija može biti dokaz postojanja hiperparatireoidizma. Primenu tiazida treba prekinuti pre izvođenja testova za ispitivanje funkcije paratireoidne žlezde.

Fotosenzitivnost

Zabeleženi su slučajevi fotosenzitivnih reakcija sa tiazidnim diureticima (videti odeljak 4.8). Ako se tokom lečenja jave fotosenzitivne reakcije, preporučuje se prekidanje terapije. Ako se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, potrebno je zaštititi izložena područja od sunca ili veštačkog UVA zračenja.

Trudnoća

Primena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA-engl. *Angiotensin II receptor antagonists*) ne sme se započeti tokom trudnoće. Ukoliko se nastavak terapije AIIRA ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnostikuje, lečenje AIIRA treba odmah prekinuti i, ako je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Opšte

Potreban je oprez kod pacijenata koji su već bili preosetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosetljivosti na hidrohlorotiazid su verovatnije kod pacijenata sa alergijom i astmom.

Akutni glaukom zatvorenog ugla

Primena hidrohlorotiazida, koji spada u sulfonamide, je povezana sa idiosinkratskom reakcijom koja dovodi do akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida ili bol u očima i obično nastaju nekoliko sati do jedne nedelje nakon uvođenja leka. Nelečen akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarno lečenje je prekid terapije hidrohlorotiazidom, što je pre moguće. Ukoliko intraokularni pritisak ostane nekontrolisan, trebalo bi razmotriti hitno medicinsko ili hirurško lečenje. Faktori rizika za pojavu akutnog glaukoma zatvorenog ugla su ranija alergija na sulfonamide ili penicilin.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko je dvostrukom blokada RAAS neophodna, mora se primeniti pod nadzorom lekara specijaliste i uz učestalo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

Pacijenti sa dijabetesnom nefropatijom ne treba da uzimaju istovremeno ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer, NMSC*) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma, BCC*) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma, SCC*)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, primena odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Brazart plus sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane i sa valsartanom i sa hidrohlorotiazidom

Ne preporučuje se istovremena primena

Litijum

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litijuma u serumu i toksičnosti prilikom istovremene upotrebe litijuma sa ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzin II receptora ili tiazidima, uključujući hidrohlorotiazid. Tiazidi smanjuju bubrežni klirens litijuma, tako da primena leka Brazart plus može povećati rizik od toksičnosti litijuma. Ukoliko se ova kombinacija lekova ipak smatra neophodnom, potrebno je pažljivo praćenje koncentracija litijuma u serumu.

Istovremena primena koja zahteva oprez

Ostali antihipertenzivni lekovi

Lek Brazart plus može pojačati dejstvo drugih antihipertenzivnih lekova (npr. gvanetidin, metildopa, vazodilatatori, ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, beta blokatori, blokatori kalcijumovih kanala i direktni inhibitori renina).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Moguć je smanjeni odgovor na presorne amine. Klinički značaj ovog efekta nije jasan i nije dovoljan da se isključi njihova primena.

Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (>3g/dan) i neselektivne NSAIL-e

NSAIL-i mogu smanjiti antihipertenzivno delovanje i antagonista angiotenzina II i hidrohlorotiazida kada se primenjuju istovremeno. Osim toga, istovremena primena leka Brazart plus i NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije i porasta koncentracije kalijuma u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku terapije, kao i odgovarajuća hidratacija pacijenta.

Interakcije povezane sa valsartanom

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), primenom AAR, ACEI ili aliskirena

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), usled istovremene primene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora (AAR) ili aliskirena, praćena većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hipokalemije i smanjenje funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) – u poređenju sa primenom pojedinačnih blokatora sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Ne preporučuje se istovremena primena

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, zamene za so koje sadrže kalijum i ostale supstance koje mogu povećati nivo kalijuma

Ako se lekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma smatraju neophodnim u kombinaciji sa valsartanom, savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

Transporteri

In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat transportera OATP1B1/OATP1B3 u jetri i jetrinog efluksnog MRP2 transportera. Klinički značaj ovih podataka je nepoznat. Istovremena primena sa inhibitorima transportera (npr. rifampin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Neophodno je primeniti odgovarajuće mere pri započinjanju ili prekidanju istovremene primene sa tim lekovima.

Nema interakcije

U studijama interakcija lekova sa valsartanom nisu pronađene klinički značajne interakcije sa valsartanom ili sa bilo kojom od sledećih lekova: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohloriazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu da reaguju sa hidrohloriazidnom komponentom leka Valsacombi (videti interakcije povezane sa hidrohloriazidom).

Interakcije povezane sa hidrohloriazidom

Istovremena primena koja zahteva oprez

Lekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu

Hipokalijemijski efekat hidrohloriazida se može povećati istovremenom primenom sa diureticima koji ne štede kalijum, kortikosteroidima, laksativima, ACTH, amfotericinom, karbenoksolonom, penicilinom G, salicilnom kiselinom i njenim derivatima.

Ukoliko se ovi lekovi propisuju sa kombinacijom hidrohloriazid-valsartan, preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji mogu da indukuju „torsade de pointes“

Zbog rizika od hipokalijemije, hidrohloriazid treba oprezno primenjivati sa lekovima koji mogu izazvati „torsade de pointes“, naročito antiaritmikima klase Ia i klase III i pojedinim antipsihoticima.

Lekovi koji utiču na koncentraciju natrijuma u serumu

Hiponatremijski efekat diuretika može biti pojačan istovremenom primenom sa lekovima kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. Savetuje se oprez pri dugotrajnoj primeni ovih lekova.

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija nastale usled primene tiazida se mogu pojaviti kao neželjena dejstva koja podstiču nastajanje srčanih aritmija izazvanih digitalisom (videti odeljak 4.4).

Soli kalcijuma i vitamin D

Primena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohloriazid, sa vitaminom D ili solima kalcijuma može da potencira povećanje koncentracije kalcijuma u serumu.

Istovremena primena tiazidnih diuretika sa solima kalcijuma može izazvati hiperkalcemiju kod pacijenata predisponiranih za hiperkalcemiju (npr. hiperparatireoidizam, maligniteti ili vitaminom-D posredovana stanja) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcijuma.

Antidijabetički lekovi (oralni antidijabetici i insulin)

Terapija tiazidima može da utiče na toleranciju glukoze. Možda će biti neophodno prilagođavanje doze antidijabetika.

Metformin treba oprezno koristiti zbog rizika od laktičke acidoze izazvane mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom sa hidrohloriazidom.

Beta blokatori i diazoksid

Istovremena primena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohloriazid, sa beta-blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohloriazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

Lekovi koji se koriste u terapiji gihta (probenecid, sulfipirazon i alopurinol)

Prilagođavanje doze urikozuriknih lekova može da bude neophodno zato što hidrohloriazid može da poveća koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Može biti neophodno povećanje doze probenecida ili sulfipirazona. Istovremena primena sa tiazidnim diureticima, uključujući i hidrohloriazid, može povećati učestalost reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Antiholinergici i drugi lekovi koji utiču na gastrointestinalni motilitet

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antiholinergicima (npr. atropin, biperiden), verovatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, očekuje se da prokinetski lekovi kao što je cisaprid mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

Amantadin

Tiazidi, uključujući i hidrohloriazid, mogu povećati rizik od neželjenih dejstava izazvanih amantadinom.

Jonoizmenjivačke smole

Resorpcija tiazidnih diuretika, uključujući i hidrohloriazid, umanjena je u prisustvu holestiramina ili holestipola. Ovo može dovesti do smanjenog terapijskog efekta tiazidnih diuretika. Međutim, promena u doziranju hidrohloriazida i smola tako da se hidrohloriazid uzima najmanje 4 sata pre ili 4-6 sati nakon smola potencijalno bi umanjila interakciju.

Citotoksični lekovi

Tiazidi, uključujući i hidrohloriazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i da pojačaju njihovo mijelosupresivno dejstvo.

Nedepolarizujući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)

Tiazidi, uključujući i hidrohloriazid, pojačavaju dejstvo mišićnih relaksanasa kao što su derivati kurarea.

Ciklosporin

Istovremeno lečenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperurikemije i komplikacija tipa gihta.

Alkohol, barbiturati i narkotici:

Istovremena primena tiazidnih diuretika sa supstancama koje takođe dovode do smanjenja krvnog pritiska (npr. lekovi koji smanjuju simpatičku aktivnost centralnog nervnog sistema ili imaju direktno vazodilatatorno dejstvo) može da potencira nastanak ortostatske hipotenzije.

Metildopa

U izolovanim slučajevima zabeležena je hemolitička anemija kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji hidrohloriazidom i metildopom.

Kontrastna sredstva sa jodom

U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno kod primene velikih doza preparata sa jodom. Pacijente je potrebno rehidrirati pre primene ovih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Valsartan

Ne preporučuje se primena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA-engl. *angiotensin II receptor antagonists*) tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena AIIRA je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti posle izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili uverljivi, međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku sa inhibitorima receptora angiotenzina II (AIIRA), može postojati sličan rizik i sa ovom grupom lekova. Osim u slučaju procene da je nastavak terapije lekovima AIIRA grupe neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje lekovima AIIRA grupe treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva humanu fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, usporenu osifikaciju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežnu insuficijenciju, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).

Ako je do izloženosti došlo od drugog trimestra trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba proveriti ultrazvukom.

Novorođenčad čije su majke uzimale lekove AIIRA grupe treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid

Postoji ograničeno iskustvo sa hidrohlortiazidom tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Studije na životinjama su nedovoljne. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova upotreba tokom drugog i trećeg trimestra može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i prouzrokovati pojavu ikterusa, elektrolitnog disbalansa i trombocitopenije kod fetusa i neonatusa.

Dojenje

Nisu dostupne informacije o primeni valsartana tokom perioda dojenja. Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko. Zato se primena leka Brazart plus tokom dojenja ne preporučuje. Tokom dojenja se savetuje alternativno lečenje lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno kod dojenja novorođenčadi i prevremeno rođenih beba.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Brazart plus na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prilikom upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama treba imati na umu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili malaksalost.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije koje su zabeležene u kliničkim studijama i laboratorijskim ispitivanjima češće su se javljale kod valsartana u kombinaciji sa hidrohlortiazidom nego kod placeba, a individualna postmarketinška iskustva su navedena u tabeli ispod, razvrstana na osnovu klasifikacije organskih sistema. Neželjene reakcije za koje se zna da se javljaju kada se svaka komponenta leka primenjuje pojedinačno, a nisu zabeležene tokom kliničkih studija, mogu se pojaviti tokom terapije valsartanom/hidrohlortiazidom.

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, počev od najčešćih, korišćenjem sledeće konvencije: Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne mogu biti procenjene iz raspoloživih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su rangirane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Učestalost neželjenih događaja sa valsartanom/hidrohlortiazidom

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	dehidracija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma retko	vrtoglavica
Povremeno	parestezija
Nepoznato	sinkopa
Poremećaji oka	
Povremeno	zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	tinitus
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	kašalj
Nepoznato	nekardiogeni edem pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma retko	dijareja
Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremeno	mijalgija
Veoma retko	artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	poremećena bubrežna funkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	zamor
Ispitivanja	
Nepoznato	povećanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu, povećanje koncentracije kreatinina i bilirubina u serumu hipokalijemija, hiponatremija, povećanje koncentracije azota iz uree u krvi, neutropenija

Dodatne informacije o individualnim komponentama

Neželjene reakcije prethodno prijavljene kod jedne od individualnih komponenata, mogu se javiti i kao neželjena reakcija leka Brazart plus, iako nisu zabeležene u kliničkim studijama ili u postmarketinškom periodu.

Tabela 2. Učestalost neželjenih reakcija sa valsartanom

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznato	smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato	ostale reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i ishrane	

Nepoznato	povećanje koncentracije kalijuma u serumu, hiponatremija
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	vertigo
Vaskularni poremećaji	
Nepoznato	vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremeno	bol u abdomenu
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	povećanje vrednosti parametara funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	angioedem, osip, bulozni dermatitis, pruritus
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	bubrežna insuficijencija

Tabela 3. Učestalost neželjenih reakcija sa hidrohlorotiazidom

Hidrohlorotiazid je u velikoj meri propisivan dugi niz godina, često u dozama koje su veće od onih koje se primenjuju sa lekom Brazart plus. Sledeće neželjene reakcije su prijavljivane kod pacijenata na monoterapiji tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid:

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Retko	trombocitopenija ponekad sa purpurom
Veoma retko	agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, depresija koštane srži
Nepoznato	aplastična anemija
Poremećaji imunskog sistema	
Veoma retko	reakcija preosetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	hipokalemija, povećane koncentracije lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)
Često	hiponatremija, hipomagnezija, hiperurikemija
Retko	hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje metaboličkih parametara kod dijabetičara
Veoma retko	hipohloremička alkalozna
Psihijatrijski poremećaji	
Retko	depresija, poremećaji sna
Poremećaji nervnog sistema	
Retko	glavobolja, vrtoglavica, parestezija
Poremećaji oka	
Retko	oštećenje vida
Nepoznato	akutni glaukom zatvorenog ugla
Kardiološki poremećaji	
Retko	srčane aritmije
Vaskularni poremećaji	
Često	posturalna hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma retko	respiratorni distres uključujući pneumonitis i plućni edem

Gastrointestinalni poremećaji	
Često	gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Retko	konstipacija, gastrointestinalna nelagodnost, dijareja
Veoma retko	pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Retko	intrahepatička holestaza ili žutica
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	bubrežna disfunkcija, akutna bubrežna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	urtikarija i drugi oblici osipa
Retko	fotosenzitivnost
Veoma retko	nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom <i>lupus eritematosus</i> -u, reaktivacija kožnog <i>lupus eritematosus</i> -a
Nepoznato	<i>eritema multiforme</i>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Nepoznato	pireksija, astenija
Poremećaji mišićno-, koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	mišićni spazam
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	impotencija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje valsartanom može da rezultuje izrazitom hipotenzijom, koja može dovesti do smanjenog stanja svesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Dodatno, sledeći znaci i simptomi se mogu javiti zbog predoziranja hidrohlorotiazidnom komponentom: mučnina, pospanost, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim aritmijama i mišićnim spazmima.

Terapija

Terapijske mere zavise od vremena unošenja i tipa i ozbiljnosti simptoma, pri čemu je stabilizacija stanja cirkulacije od primarnog značaja.

Ako se pojavi hipotenzija, pacijent treba sa se postavi u ležeći položaj uz brzo davanje soli i tečnosti.

Valsartan se ne može eliminisati hemodijalizom zbog toga što se u velikom postotku vezuje za proteine plazme, dok se klirens hidrohloriazida može postići dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici

ATC šifra: C09DA03

Valsartan/hidrohloriazid

U dvostruko slepoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj kliničkoj studiji sprovedenoj sa pacijentima koji nisu odgovarajuće kontrolisani sa 12,5 mg hidrohloriazida, primećeno je značajno smanjenje srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (14,9/11,3 mmHg) u poređenju sa 12,5 mg hidrohloriazida (5,2/2,9 mmHg) i 25 mg hidrohloriazida (6,8/5,7 mmHg). Osim toga kod značajno većeg procenta pacijenata postignut je odgovor (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili smanjenje za ≥ 10 mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (60 %) u poređenju sa 12,5 mg hidrohloriazida (25%) i 25 mg hidrohloriazida (27%).

U dvostruko slepoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj kliničkoj studiji sprovedenoj sa pacijentima koji nisu odgovarajuće kontrolisani sa 80 mg valsartana, uočena su značajno veća smanjenja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (9,8/8,2 mmHg) u poređenju sa 80 mg valsartana (3,9/5,1 mmHg) i 160 mg valsartana (6,5/6,2 mmHg). Osim toga, kod značajno većeg procenta pacijenata postignut je odgovor (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (51%) u poređenju sa 80 mg valsartana (36%) i 160 mg valsartana (37%).

U dvostruko slepoj, randomizovanoj, placebo kontrolisanoj, faktorijalno dizajniranoj kliničkoj studiji kojom su poređene različite kombinacije doza valsartana/hidrohloriazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća smanjenja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (16,5/11,8 mmHg) u poređenju sa placebo (1,9/4,1 mmHg) i sa 12,5 mg hidrohloriazida (7,3/7,2 mmHg) i 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg). Osim toga, kod značajno većeg procenta pacijenata postignut je odgovor (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili smanjenje ≥ 10 mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (64%) u poređenju sa placebo (29%) i hidrohloriazidom (41%).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa kombinacijom valsartana i hidrohloriazida zabeleženo je dozno-zavisno smanjenje koncentracije kalijuma u serumu. Ovo smanjenje koncentracije kalijuma u serumu javljalo se češće kod pacijenata koji su primali doze od 25mg hidrohloriazida, nego kod onih koji su primali 12,5 mg hidrohloriazida. U kontrolisanim kliničkim studijama sa kombinacijom valsartan/hidrohloriazid, dejstvo hidrohloriazida na smanjenje kalijuma bilo je umanjeno dejstvomvalsartana koji deluje tako što šteti kalijum.

Korisna dejstva valsartana u kombinaciji sa hidrohloriazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet su trenutno nepoznata.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugotrajno lečenje hidrohloriazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Valsartan

Valsartan je oralno aktivni i specifični antagonist receptora za angiotenzin II (Ang II). On deluje selektivno na receptorski podtip AT1, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povećana koncentracija Ang II u plazmi nakon blokade AT1 receptora valsartanom može da stimuliše neblokiranu AT2 receptore, za koje se smatra da deluju kao protivteža efektu receptora AT1 receptora. Valsartan ne ispoljava parcijalnu agonističku aktivnost na AT1receptorima i ima mnogo veći (oko 20000 puta) afinitet za AT1receptore nego za AT2 receptore. Nije poznato da valsartan vezuje ili blokira receptore drugih hormona ili jonske kanale za

koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE, takođe poznat i kao kininaza II, koji konvertuje Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. Budući da nemaju efekat na ACE, niti pojačavaju delovanje bradikinina ili supstance P, malo je verovatno da su antagonisti angiotenzina II povezani sa kašljem. U kliničkim ispitivanjima gde je valsartan upoređivan sa ACE inhibitorom, incidenca suvog kašlja bila je značajno manja ($p < 0,05$) kod pacijenata lečenih valsartanom nego kod onih lečenih ACE inhibitorom (2,6% prema 7,9%). U kliničkim ispitivanjima na pacijentima koji su imali suvi kašalj u anamnezi tokom terapije ACE inhibitorom, kašalj se javio kod 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i 19,0% onih koji su primali tiazidne diuretike, u poređenju sa 68,5% pacijenata lečenih ACE inhibitorom ($p < 0,05$).

Primena valsartana kod pacijenata sa hipertenzijom dovela je do smanjenja krvnog pritiska bez uticaja na srčanu frekvencu. Kod većine pacijenata, nakon primene pojedinačne oralne doze, do nastanka antihipertenzivne aktivnosti dolazi u roku od 2 sata, a maksimalno smanjenje krvnog pritiska se postiže u roku od 4 do 6 sati. Antihipertenzivni efekat traje tokom 24 sata po doziranju. Pri ponovljenom doziranju, maksimalno smanjenje krvnog pritiska, bilo kojom dozom, obično se postiže u roku od 2 do 4 nedelje i održava se tokom dugotrajne terapije. Kombinacijom sa hidrohlorotiazidom, postiže se značajno dodatno smanjenje krvnog pritiska.

Nagli prekid terapije valsartanom nije bio povezan sa vraćanjem hipertenzije ili drugim neželjenim kliničkim događajima.

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, nije se pokazalo da valsartan redukuje urinarnu ekskreciju albumina. Klinička studija MARVAL (*Micro Albuminurija Reduction with Valsartan*) procenjivana je redukcija urinarne ekskrecije albumina (UAE) sa valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u odnosu na amlodipin (5-10 mg/jednom dnevno) kod 332 pacijenta sa dijabetesom tipa 2 (prosečna starost: 58 godina; 265 muškaraca) sa mikroalbuminurijom (valsartan: 58 mikrograma/min; amlodipin: 55,4 mikrograma/min), normalnim ili povećanim krvnim pritiskom i sa očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi < 120 mikromola/L). U 24. nedelji UAE izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ($p < 0,001$) za 42% (-24,2 mikrograma/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) sa valsartanom i oko 3% (-1,7 mikrogram/min; 95% CI: -5,5 do 14,9) sa amlodipinom, uprkos sličnim stopama smanjenja krvnog pritiska u obe grupe.

Klinička studija „*Diovan Reduction of Proteinuria*“ (DROP) dodatno je ispitivala efikasnost valsartana u smanjenju UAE kod 391 pacijenta sa hipertenzijom (krvni pritisak = 150/88 mmHg) sa dijabetes melitusom tipa 2, albuminurijom (srednja vrednost = 102 mikrograma/min; 20-700 mikrograma/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrednost kreatinina u serumu = 80 mikromola/L). Pacijenti su randomizovani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) i lečeni su 30 nedelja. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje UAE kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. U 30. nedelji procenat promene u UAE bio je značajno smanjen: 36% od početne vrednosti sa valsartanom od 160 mg (95% CI: 22 do 47%) i za 44% sa valsartanom od 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajno smanjenje UAE kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Ostalo: Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Dve velike, randomizovane kliničke studije (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitale su upotrebu kombinacije ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bila studija koja je sprovedena na pacijentima koji su u istoriji bolesti imali kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu bolest ili dijabetes melitus tip 2 uz dokaze oštećenja perifernih ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan povoljan efekat na bubrežni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je bio posmatran povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutne bubrežne insuficijencije i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Imajući u vidu slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su relevantni takođe i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Zbog toga ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora, ne treba istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija koja je dizajnirana tako da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih dejstava. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su broičano bili učestaliji u grupi pacijenata kojoj je divan aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo. U aliskiren grupi češći su bili neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) nego što je to bio slučaj u placebo grupi.

Hidrohlorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretika je primarno u distalnim bubrežnim tubulima. Pokazano je da u bubrežnom korteksu postoji receptor visokog afiniteta za primarno mesto za vezivanje za dejstvo tiazidnog diuretika i inhibiciju transporta NaCl u distalnim tubulima. Način delovanja tiazida je preko inhibicije Na⁺Cl⁻ simportera, pretpostavlja se kompeticijom za mesto vezivanja Cl⁻ jona, čime se utiče na mehanizam reapsorpcije elektrolita: direktnim povećanjem ekskrecije natrijuma i hlorida u približno ekvivalentnim količinama, a indirektno, diuretskim delovanjem koje smanjuje volumen plazme, sa posledičnim povećanjima reninske aktivnosti u plazmi, povećanjem sekrecije aldosterona, povećanjem izlučivanja kalijuma putem urina i smanjenjem koncentracije kalijuma u serumu. Uzimajući u obzir da je veza između renina i aldosterona posredovana angiotenzinom II, smanjenje koncentracije kalijuma u serumu je manje izraženo kod zajedničke primene sa valsartanom, nego kod monoterapije hidrohlorotiazidom.

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), usklađenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlorotiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usana usklađeno je sa 63 067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlorotiazida (~25 000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100 000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Valsartan/hidrohlorotiazid

Sistemska raspoloživost hidrohlorotiazida se smanjuje za oko 30% kad se primenjuje istovremeno sa valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utiče značajno istovremena primena hidrohlorotiazida. Ova zabeležena interakcija nema uticaja na kombinovanu upotrebu valsartana i hidrohlorotiazida, pošto su kontrolisana klinička ispitivanja pokazala jasno antihipertenzivno dejstvo, veće nego što se može postići sa bilo kojom od aktivnih supstanci kada se daju samostalno ili sa placebo.

Valsartan

Resorpcija

Nakon oralne primene samo valsartana maksimalna koncentracija valsartana u plazmi postižu se u roku od 2 do 4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost za valsartan je 23%. Hrana smanjuje izloženost valsartanu (mereno površinom ispod krive PIK) za oko 40% i maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, mada su koncentracije valsartana u plazmi od oko 8 sati nakon doziranja koncentracije u plazmi slične u grupama koje lek uzimaju na pun ili prazan stomak. Međutim, navedeno smanjenje PIK-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog efekta, pa se stoga valsartan može davati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Volumen distribucije valsartana u ravnotežnom stanju nakon intravenske primene je oko 17 litara što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj meri u tkiva. Valsartan se ekstenzivno vezuje za proteine plazme (94–97%), uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne transformiše u većoj meri, s obzirom na to da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksilni metabolit u malim koncentracijama (manje od 10% vrednosti PIK valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki neaktivan.

Eliminacija

Valsartan ispoljava multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ sat i $t_{1/2\beta}$ oko 9 sati). Valsartan se prvenstveno eliminiše fecesom (oko 83% doze) i urinom (oko 13% doze), uglavnom u neizmenjenom obliku. Nakon intravenske primene, klirens valsartana u plazmi iznosi oko 2 L/sat, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 L/sat (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvreme eliminacije valsartana je 6 sati.

Hidrohlortiazid

Resorpcija

Resorpcija hidrohlortiazida nakon oralne primene je brza (t_{max} oko 2 sata). Povećanje srednje vrednosti PIK-a je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu. Efekat koji hrana ima na resorpciju hidrohlortiazida, ako postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidrohlortiazida je 70% nakon oralne primene.

Distribucija

Prividni volumen distribucije je 4-8 L/kg.

Cirkulišući hidrohlortiazid se vezuje za proteine plazme (40-70%) uglavnom za albumin. Hidrohlortiazid se takođe akumulira u eritrocitima približno 3 puta više od nivoa u plazmi.

Eliminacija

Hidrohlortiazid se eliminiše pretežno kao nepromenjen lek. Hidrohlortiazid se eliminiše iz plazme sa prosečnim poluvremenom eliminacije je 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. Nema promene u kinetici hidrohlortiazida pri ponovnom uzimanju doze, a akumulacija je minimalna ako se lek primenjuje jednom dnevno. Više od 95% resorbovane doze se izlučuje u nepromenjenom obliku urinom. Bubrežni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem u bubrežne tubule.

Posebne populacije

Starije osobe

Donekle više sistemsko izlaganje valsartanu je uočeno kod nekih starijih osoba nego kod mladih osoba; međutim, nije dokazano da to ima ikakvog kliničkog značaja.

Ograničeni podaci sugerišu da je sistemski klirens hidrohlortiazida smanjen i kod zdravih i kod hipertenzivnih starijih osoba u poređenju sa mladim zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije bubrega

Pri preporučenoj dozi leka Brazart plus nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata kod kojih je brzina glomerularne filtracije (GFR) od 30 do 70 mL/min.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 mL/min) i pacijenata podvrgnutih dijalizi, nema raspoloživih podataka o kombinaciji valsartan/hidrohlortiazid. Valsartan se ekstenzivno vezuje za proteine plazme i ne uklanja se dijalizom, dok se klirens hidrohlortiazida može postići dijalizom.

U slučaju oštećene funkcije bubrega, srednja vrednost maksimalnih koncentracija u plazmi i vrednost PIK za hidrohlortiazid su povećane, a brzina urinarnе ekskrecije je smanjena. Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, zapaženo je trostruko povećanje PIK-a hidrohlortiazida. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zabeleženo je povećanje PIK-a 8 puta. Hidrohlortiazid je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3)

Oštećenje funkcije jetre

U farmakokinetičkoj studiji kod pacijenata sa blagim (n=6) do umerenim (n=5) oštećenjem funkcije jetre, izloženost valsartanu se približno dvostruko povećala u poređenju sa zdravim dobrovoljcima (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Nema raspoloživih podataka o primeni valsartana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Oboljenje jetre nije značajno uticalo na farmakokinetiku hidrohlortiazida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Potencijalna toksičnost kombinacije valsartana i hidrohlortiazida posle oralne primene je ispitivana na pacovima i marmozet majmunima u studijama koje su trajale do šest meseci. Nisu se pojavili podaci koji bi isključili primenu terapijskih doza kod ljudi.

Pretpostavlja se da su promene koje su se pojavile primenom ove kombinacije u studijama hronične toksičnosti, najverovatnije posledica dejstva valsartana. Ciljni organ toksikološkog ispitivanja bili su bubrezi, a reakcija je bila jače izražena kod marmozet majmuna nego kod pacova. Ova kombinacija dovodi do oštećenja funkcije bubrega (nefropatija sa tubularnom bazofilijom, povećanje uree u plazmi, kreatinina u plazmi i koncentracije kalijuma u serumu, povećanje volumena urina i elektrolita u urinu pri dozi od 30 mg/kg/dan valsartana + 9mg/kg/dan hidrohlortiazida kod pacova i 10+3mg/kg/dan kod marmozet majmuna), najverovatnije menjajući bubrežnu hemodinamiku. Ove doze kod pacova su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m^2 . Ove doze kod marmozet majmuna su 0,3 i 1,2 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m^2 . (Proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenta čija je telesna masa 60 kg).

Visoke doze kombinacije valsartana i hidrohlortiazida su dovele do smanjivanja parametara crvenih krvnih zrnaca (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit pri dozi od 100+31 mg/kg/dan kod pacova i 30+9mg/kg/dan kod marmozeta). Ove doze kod pacova su 3,0 i 12 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m^2 . Te doze kod marmozet majmuna su 0,9 i 0,3 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m^2 . (Proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenta čija je telesna masa 60 kg.)

Kod marmozet majmuna primećeno je oštećenje sluzokože želuca (pri dozi od 30+9mg/kg/dan). Kombinacija takođe dovodi do hiperplazije aferentnih arteriola u bubrezima pri dozi od 600+188 mg/kg/dan kod pacova i pri dozi od 30+9mg/kg/dan kod marmozeta). Ove doze kod marmozet majmuna su 0,9 i 0,3 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m^2 . Ove doze kod pacova su 18 i 73 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m^2 . (Proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenata čija je telesna masa 60 kg.)

Izgleda da su gore navedene promene izazvane farmakološkim dejstvom visokih doza valsartana (blokada angiotenzin II indukovane inhibicije oslobađanja renina, uz stimulaciju ćelija da proizvode renin) i takođe se pojavljuju kod ACE inhibitora. Ovi rezultati nemaju značaj na upotrebu terapijskih doza valsartana kod ljudi.

Kombinacija valsartan/hidrohlortiazid nije ispitana na mutagenost, hromozomske aberacije ili kancerogenost, pošto nema dokaza o inetrakciji između ove dve supstance. Međutim, valsartan i hidrohlortiazid su pojedinačno testirani i nisu pronađeni dokazi mutagenosti, hromozomskih aberacija i kancerogenosti.

Kod pacova, toksična doza valsartana (600mg/kg/dnevno) za majke tokom poslednjih dana gestacije i tokom laktacije dovela je do smanjenja procenta preživljavanja, manjeg dobijanja na telesnoj masi i usporenog razvoja (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) kod potomstva (videti odeljak 4.6). Ove doze kod pacova (600mg/kg/dnevno) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovu mg/m^2 (Proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenta čija je telesna masa 60 kg). Slični nalazi su viđeni sa valsartan/hidrohlortiazid kod kunića i pacova. U proučavanju embrio-fetalnog razvoja (deo II), pri primeni kombinacije valsartan/hidrohlortiazid kod kunića i pacova, nije bilo dokaza o teratogenosti, međutim zabeležena je fetotoksičnost udružena sa maternalnom toksičnošću.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Brazart plus 80 mg + 12,5 mg, film tableta

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Polivinil alkohol;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Makrogol;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Brazart plus 160 mg + 12,5 mg, film tableta

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Polivinil alkohol;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Makrogol;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Brazart plus 160 mg + 25 mg, film tableta

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Polivinil alkohol;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Makrogol;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Brazart plus 320 mg + 12,5 mg, film tableta

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Polivinil alkohol;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Makrogol;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Brazart plus 320 mg + 25 mg, film tableta

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Polivinil alkohol;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Makrogol;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Alu/PVC-OPA/Alu/PVC blister sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD BEOGRAD,
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

515-01-05509-17-004	Brazart plus, film tableta, 320mg+25mg
515-01-05508-17-003	Brazart plus, film tableta, 320mg+12,5mg
515-01-05507-17-003	Brazart plus, film tableta, 160mg+25mg
515-01-05505-17-004	Brazart plus, film tableta, 80mg+12,5mg
515-01-05506-17-003	Brazart plus, film tableta, 160mg+12,5mg

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.