SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Valsacombi®; 80 mg/12,5 mg; film tablete
Valsacombi®; 160 mg/12,5 mg; film tablete
Valsacombi®; 160 mg/25 mg; film tablete

INN: valsartan, hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

80 mg/12,5 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlortiazida.

160 mg/12,5 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlortiazida.

160 mg/25 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana i 25 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	80 mg/12,5 mg film tablete	160 mg/12,5 mg film tablete	160 mg/25 mg film tablete
laktoza	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Valsacombi 80/12,5 mg
Ovalne, bikonveksne film tablete, ružičaste boje.

Valsacombi 160/12,5 mg
Ovalne, bikonveksne film tablete, smeđe-crvene boje.

Valsacombi 160/25 mg
Ovalne, bikonveksne film tablete, svetlosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.
Lek Valsacombi, fiksna kombinacija, je indikovan za lečenje pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidrohlortiazidom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza leka Valsacombi 80 mg/12,5 mg ili 160 mg/12,5 mg ili 160 mg/25 mg je jedna film tableta jednom dnevno.

Preporučuje se pojedinačno titriranje doze svake aktivne supstance. U svakom slučaju, potrebno je sprovoditi 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 hidrohlortiazidom 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 lek Valsacombi, i ukoliko krvni pritisak ostane nekontrolisan, doza se može povećati povećanjem bilo koje komponente do najviše doze od 320 mg/25 mg valsartana/hidrohlortiazida.
Antihipertenzivno dejstvo se 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 tokom titracije doze.

Način primene
Lek Valsacombi se može uzimati sa hranom ili bez hrane, a treba ga uzeti sa vodom.

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, bez holestaze, doza valsartana ne treba biti veća od 80 mg (videti odeljak 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze hidrohlortiazida kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Iz razloga što sadrži valsartan, lek Valsacombi 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 Valsacombi se ne preporučuje kod dece uzrasta ispod 18 godina jer nema dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti primene leka kod ove populacije.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na valsartan, hidrohlortiazid, 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 hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija i simptomatska hiperurikemija.
- Istovremena primena sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljak 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Promene serumskih elektrolita
Valsartan
Ne preporučuje se istovremena primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum, zamenama za so koje sadrže kalijum, ili drugih lekova koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u krvi (heparin, itd.). Preporučuje se adekvatno kontrolisanje serumskog kalijuma.
Hidrohlortiazid
Tokom lečenja tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlortiazid, zabeležena je hipokalemija. Preporučuje se česta kontrola kalijuma u serumu. Lečenje tiazidnim diureticima, uključujući i hidrohlortiazid, udruženo je sa hiponatrijemijom i hipohloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući i hidrohlortiazid, povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može da izazove hipomagnezijemiju. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcijuma. To može dovesti do hiperkalcijemije.
Kao i kod bilo kog pacijenta koji je na terapiji diureticima, potrebno je periodično određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim intervalima.

Pacijenti sa smanjenim vrednostima natrijuma i/ili volumena
Kod pacijenata koji primaju tiazidne diuretike, uključujući hidrohlortiazid, potrebno je pratiti kliničke znakove neravnoteže tečnosti ili elektrolita. Kod pacijenata sa teškim nedostatkom natrijuma i/ili smanjenim volumenom tečnosti, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u retkim slučajevima može nastati simptomatska hipotenzija posle započinjanja terapije lekom Valsacombi. Nedostatak natrijuma i/ili volumena tečnosti treba korigovati pre nego što se počne lečenje lekom Valsacombi.

Pacijenti sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom ili drugim stanjima koja stimulišu renin-angiotenzin-aldosteron sistem
Kod pacijenata kod kojih funkcija bubrega 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 funkcije bubrega. Upotreba leka Valsacombi kod pacijenata sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom nije ustanovljena. Zbog toga, ne može biti isključeno da zbog inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sistema primena leka Valsacombi takođe može dovesti do slabljenja funkcije bubrega. Lek Valsacombi ne treba koristiti kod ovih pacijenta.

Stenoza bubrežne arterije
Lek Valsacombi 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 da se leče lekom Valsacombi, jer njihov renin-angiotenzin sistem nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i sa svim ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez kod pacijenata koji boluju od aortne ili mitralne stenoze, ili od opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega sa klirensom kreatinina ≥ 30 mL/min (videti odeljak 4.2). Kada se lek Valsacombi 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 Valsacombi kod pacijenata kod kojih je nedavno obavljena transplantacija bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bez holestaze, lek Valsacombi 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.

Prethodni angioedem
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 Valsacombi treba odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije angioedem, i lek Valsacombi se ne sme ponovo uzimati (videti odeljak 4.8).

Intenstinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je kod pacijenata koji su lečeni antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan (videti odeljak 4.8). Kod tih pacijenata se ispoljio kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i dijareja. Simptomi su se povukli nakon prekida primene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnostikuje intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primenu kombinacije valsartan/hidrohlortiazid i započeti odgovarajuće praćenje dok se simptomi potpuno ne povuku.

Sistemski lupus eritematozus
Za tiazidne diuretike, uključujući hidrohlortiazid, opisano je da pogoršavaju ili aktiviraju sistemski lupus eritematozus.

Drugi metabolički poremećaji
Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlortiazid, 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 mokraćom i prouzrokovati povremena i blaga povećanja kalcijuma u serumu iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcijuma. Značajna hiperkalcemija može biti dokaz postojećeg 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 smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, lečenje AIIRA treba odmah prekinuti i, ako je adekvatno, započeti drugu 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 hidrohlortiazid su verovatnije kod pacijenata sa alergijom i astmom.

Horoidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla
Primena sulfonamida ili njihovih derivata, poput hidrohlortiazida, je povezana sa idiosinkratskom reakcijom koja dovodi do horoidalne efuzije sa defektima u vidnom polju, akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštrine vida ili bol u očima i obično se pojavljuju nekoliko sati do nekoliko nedelja nakon uvođenja leka. Nelečen akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno lečenje uključuje prekid primene leka, 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 mogu biti alergija na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron
Postoje dokazi da istovremena upotreba ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombinovanjem ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena zbog toga se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ako se smatra da je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, ona mora da bude pod stručnim nadzorom i čestim praćenjem funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i antagonisti angiotenszn II receptori se ne smeju istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

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

Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid 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, korišćenje 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 hidrohlortiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
Veoma retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (*ARDS*) prijavljeni su nakon uzimanja hidrohlortiazida. Plućni edem se obično razvija nakon nekoliko minuta do nekoliko sati nakon uzimanja hidrohlortiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, groznicu, pogoršanje stanja pluća i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na dijagnozu ARDS, potrebno je prekinuti sa uzimanjem leka Valsacombi i nastaviti sa odgovarajućom terapijom. Hidrohlortiazid ne treba davati pacijentima koji su prethodno bolovali od ARDS nakon upotrebe hidrohlortiazida.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Valsacombi sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane i sa valsartanom i sa hidrohlortiazidom
Ne preporučuje se istovremena primena
Litijum
Opisivana su reverzibilna povećanja serumskih koncentracija i toksičnosti litijuma za vreme istovremene primene sa ACE inhibitorima i tiazidima, uključujući hidrohlortiazid. Zbog nedostatka

iskustava sa istovremenom primenom valsartana i litijuma ova kombinacija se ne preporučuje. Ako je kombinacija neophodna preporučuje se pažljivo kontrolisanje serumskih koncentracija litijuma.

Istovremena primena koja zahteva oprez
Ostali antihipertenzivi
Lek Valsacombi 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 izvestan 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 hidrohlortiazida kada se istovremeno primenjuju. Osim toga, istovremena primena leka Valsacombi i NSAIL-a može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega i dovesti do porasta kalijuma u serumu. Zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega na početku lečenja, kao i odgovarajuća hidratacija pacijenta.

Interakcije povezane sa valsartanom
Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron sa AAR, ACEI ili aliskirenom.
Podaci kliničkih ispitivanja su pokazali da dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombinovanjem ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena dovodi do učestalijih neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), kao i upotreba pojedinačnog leka koji deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (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 koncentraciju kalijuma.
Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lek koji utiče na koncentraciju kalijuma, savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

Transporteri
In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat „uptake“ OATP1B1/OATP1B3 u jetri i jetrinog efluksnog MRP2 transportera. Klinički značaj ovih podataka je nepoznat. Komedikacija sa inhibitorima „uptake“ transportera (npr. rifampin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Primeniti odgovarajuće mere pri otpočinjanju ili prekidanju istovremene primene sa tim lekovima.

Bez interakcije
Kod ispitivanja interakcija s valsartanom, nisu uočene klinički značajne interakcije valsartana sa sledećim lekovima: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu ući u interakciju sa hidrohlortiazidnom komponentom leka Valsacombi (videti interakcije povezane sa hidrohlortiazidom).

Interakcije povezane sa hidrohlortiazidom

Istovremena primena koja zahteva oprez
Lekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu
Hipokalijemijski efekat hidrohlortiazida se može povećati istovremenom primenom sa diureticima koji ne štede kalijum, kortikosteroidima, laksativima, ACTH, amfotericinom, karbenoksolonom, penicilinom G, salicilnom kiselinom i derivatima.
Ukoliko se ovi lekovi propisuju sa kombinacijom hidrohlortiazid-valsartan, preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji mogu izazvati „torsade de pointes“
Zbog rizika od hipokalijemije, hidrohlortiazid treba oprezno primenjivati sa lekovima koji mogu izazvati „torsade de pointes“, naročito antiaritmicima klase Ia i klase III i nekim antipsihoticima.

Lekovi koji utiču na koncentraciju natrijuma u serumu
Hiponatrijemijski efekat diuretika može biti povećan istovremenom primenom sa lekovima kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. Savetuje se oprez pri dugotrajnoj primeni ovih lekova.

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

Kalcijumove soli i vitamin D
Primena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlortiazid, sa vitaminom D ili solima kalcijuma može da potencira povećanje serumskog kalcijuma. Istovremena primena tiazidnih diuretika sa solima kalcijuma može izazvati hiperkalcijemiju kod pacijenata predisponiranih za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatireoidizam, maligniteti ili vitaminom-D posredovana stanja) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcijuma.

Antidijabetici (oralni lekovi i insulin)
Lečenje tiazidom može uticati na toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika.
Metformin treba oprezno primenjivati zbog rizika od laktatne acidoze izazvane mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom sa hidrohlortiazidom.

Beta blokatori i diazoksid
Istovremena primena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlortiazid, sa beta-blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlortiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

Lekovi koji se koriste za lečenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurika s obzirom na to da hidrohlortiazid može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona.
Istovremena primena sa tiazidnim diureticima, uključujući i hidrohlortiazid, 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 hidrohlortiazid, mogu povećati rizik od neželjenih dejstava izazvanih amantadinom.

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

Citotoksične supstance
Tiazidi, uključujući i hidrohlortiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lekova (npr. ciklofosfamid, metotreksat) putem bubrega i pojačati njihove mijelosupresivne efekte.

Nedepolarizujući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)
Tiazidi, uključujući i hidrohlortiazid, pojačavaju dejstvo mišićnih relaksanasa kao što su derivati kurare.

Ciklosporin
Istovremeno lečenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperurikemije i komplikacija 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
Postoje izolovani slučajevi pojave hemolitičke anemije pri istovremenoj primeni hidrohlortiazida i metildope.

Kontrastna sredstva sa jodom
U slučaju dehidratacije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno kod primene visokih doza preparata sa jodom. Pacijente je potrebno rehidrirati pre primene leka.

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 odeljke 4.3 i 4.4).

Nema ubedljivog epidemiološkog dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima tokom prvog trimestra; međutim mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom na to da nema podataka iz kontrolisanih epidemioloških studija o riziku kod primene AIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu grupu lekova. Ukoliko se nastavak terapije AIIRA smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, lečenje AIIRA treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti drugu terapiju.
Poznato je da izloženost terapiji AIIRA tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva humanu fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnione, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežnu insuficijenciju, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).
Ako je od drugog trimestra trudnoće nadalje, došlo do izloženosti AIIRA, savetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje.
Decu čije su majke uzimale AIIRA treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (videti takođe odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid
Postoji ograničeno iskustvo sa hidrohlortiazidom tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna. Hidrohlortiazid prolazi placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma delovanja hidrohlortiazida njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra može ugroziti feto-placentnu perfuziju i može izazvati fetalne i neonatalne efekte poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Dojenje
Nisu dostupne informacije o primeni valsartana tokom dojenja. Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko. Zbog toga se primena leka Valsacombi tokom dojenja ne preporučuje. Tokom dojenja se savetuje lečenje drugim lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno kod dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođene bebe.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Valsacombi na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama treba uzeti u obzir to da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili umor.

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 u nastavku teksta, 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, najučestalije su navedene prve i to na sledeći način:
Veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).
U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su rangirane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Učestalost neželjenih događaja sa valsartanom/hidrohlortiazidom

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	dehidratacija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma retko	vrtoglavica
Povremeno	parestezija
Nepoznate učestalosti	sinkopa
Poremećaji oka	
Povremeno	zamagljenje vida
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	tinitus
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	kašalj
Nepoznate učestalosti	nekardiološki edem pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma retko	dijareja
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremeno	mijalgija
Veoma retko	artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznate učestalosti	poremećena funkcija bubrega
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:	
Povremeno	zamor
Ispitivanja	

Nepoznate učestalosti	povećanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu, povećanje kreatinina i bilirubina u serumu hipokalemija, hiponatremija, povećanje koncentracije azota iz uree u krvi, neutropenija

Dodatne informacije o individualnim komponetama
Neželjene reakcije prethodno prijavljene kod jedne od individualnih komponenata, mogu se javiti i kao neželjena reakcija leka Valsacombi, iako nisu zabeležene u kliničkim studijama ili u postmarketinškom periodu.

Tabela 2. Učestalost neželjenih reakcija sa valsartanom

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznate učestalosti	smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznate učestalosti	ostale reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznate učestalosti	povećanje serumskog kalijuma, hiponatremija
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	vertigo
Vaskularni poremećaji	
Nepoznate učestalosti	vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremeno	bol u abdomenu
Veoma retko	intestinalni angioedem
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznate učestalosti	povećanje vrednosti enzima jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznate učestalosti	angioedem, osip, svrab
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznate učestalosti	bubrežna insufucijencija

Tabela 3. Učestalost neželjenih reakcija sa hidrohlortiazidom

Hidrohlortiazid je opsežno propisivan tokom mnogo godina, često u višim dozama od onih koje se daju lekom Valsacombi. Sledeće neželjene reakcije su prijavljivane kod pacijenata na monoterapiji tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlortiazid:

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznate učestalosti	nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)[1]
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Retko	trombocitopenija ponekad sa purpurom
Veoma retko	agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, depresija koštane srži
Nepoznate učestalosti	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, hipomagnezemija, hiperurikemija

Retko	hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje metaboličkih parametara kod dijabetičara
Veoma retko	hipohloremička alkaloza
Psihijatrijski poremećaji	
Retko	depresija, poremećaji sna
Poremećaji nervnog sistema	
Retko	glavobolja, vrtoglavica, parestezija
Poremećaji oka	
Retko	oštećenje vida
Nepoznate učestalosti	horoidalna efuzija, 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, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Retko	opstipacija, gastrointestinalna nelagodnost, dijareja
Veoma retko	pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Retko	intrahepatična holestaza ili žutica
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznate učestalosti	disfunkcija bubrega, akutna bubrežna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	urtikarija i drugi oblici osipa
Retko	fotosenzitivnost
Veoma retko	nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, kožne reakcije slične lupus eritematozus-u, reaktivacija kožnog lupus eritematozus-a
Nepoznate učestalosti	eritema multiforme
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Nepoznate učestalosti	pireksija, astenija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznate učestalosti	mišićni spazam
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	impotencija

[1] Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida 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 redukcije nivoa svesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Dodatno, sledeći znaci i simptomi se mogu javiti zbog predoziranja hidrohlortiazidnom komponentom: mučnina, pospanost, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim artimijama i grčevima mišića.

Lečenje
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 da se postavi u ležeći položaj uz brzo davanje soli i tečnosti.
Valsartan se ne može eliminisati putem hemodijalize zbog svog snažnog vezivanja u plazmi, dok se klirens hidrohlortiazida 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

Film tablete valsartan/hidrohlortiazid od 80 mg/12,5 mg
U dvostruko slepoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj kliničkoj studiji sprovedenoj sa pacijentima koji nisu odgovarajuće kontrolisani sa 12,5 mg hidrohlortiazida, uočena su značajno veća sniženja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohlortiazida (14,9/11,3 mmHg) u poređenju sa 12,5 mg hidrohlortiazida (5,2/2,9 mmHg) i 25 mg hidrohlortiazida (6,8/5,7 mmHg). Osim toga značajno veći procenat pacijenata je odgovorio (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje za ≥10 mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohlortiazida (60 %) u poređenju sa 12,5 mg hidrohlortiazida (25%) i 25 mg hidrohlortiazida (27%).

U dvostruko slepoj, randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj kliničkoj studiji sprovedenoj sa pacijentima koji nisu odgovarajuće kontrolisani sa 80 mg valsartana, uočena su značajno veća sniženja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohlortiazida (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, značajno veći procenat pacijenata je odgovorio (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohlortiazida (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/hidrohlortiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohlortiazida (16,5/11,8 mmHg) u poređenju sa placebom (1,9/4,1 mmHg) i sa 12,5 mg hidrohlortiazida (7,3/7,2 mmHg) i 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg).

Osim toga, značajno veći procenat pacijenata je odgovorio (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohlortiazida (64%) u poređenju sa placebom (29%) i hidrohlortiazidom (41%).

Film tablete valsartan/hidrohlortiazid od 160 mg/12,5 mg i 160 mg/25 mg
U dvostruko slepoj, randomiziranoj, aktivno kontrolisanoj studiji sa pacijentima kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola hidrohlortiazidom od 12,5 mg, primećeno je značajno smanjenje srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog TA sa kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) u poređenju sa hidrohlortiazidom od 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Osim toga, značajno veći procenat pacijenata je odgovorio (TA <140/90 mmHg ili smanjenje STA ≥20 mmHg ili smanjenje DTA ≥10 mmHg) na terapiju valsartanom/hidrohlortiazidom 160/12,5 mg (50%) u poređenju sa hidrohlortiazidom od 25 mg (25%).

U dvostruko slepoj, randomiziranoj, aktivno kontrolisanoj studiji sa pacijentima kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola valsartanom od 160 mg, primećeno je značajno smanjenje srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog TA i sa kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) i sa kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) u poređenju sa valsartanom od 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Razlika u smanjenju TA između doza od 160/25 mg i 160/12,5 mg takođe je bila statistički značajna. Osim toga, značajno veći procenat pacijenata je odgovorio (dijastolni TA <90 mmHg ili smanjenje ≥10 mmHg) na terapiju valsartanom/hidrohlortiazidom 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) u poređenju sa valsartanom od 160 mg (49%).

U dvostruko slepoj, randomiziranoj, placebo-kontrolisanoj studiji faktorijalno sprovedenoj, poređene su različite doze kombinacija valsartan/hidrohlortiazid u odnosu na odgovarajuće količine njenih pojedinačnih komponenti, primećeno je značajnije smanjenje srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog TA sa kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) u poređenju sa placebom (1,9/4,1 mmHg) kao i pojedinačno sa monoterpijama, tj. sa hidrohlortiazidom od 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) i hidrohlortiazidom od 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i valsartanom od 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Osim toga, značajno veći procenat pacijenata je odgovorio (dijastolni TA <90 mmHg ili smanjenje ≥10 mmHg) na terapiju valsartanom/hidrohlortiazidom 160/25 mg (81%) i valsartanom/hidrohlortiazidom 160/12,5 mg (76%) u poređenju sa placebom (29%) kao i pojedinačno sa monoterpijama, tj. sa hidrohlortiazidom od 12,5 mg (41%) i hidrohlortiazidom od 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i valsartanom od 160 mg (59%).

Film tablete valsartan/hidrohlortiazid od 80/12,5 mg, 160/12,5 mg i 160/25 mg
U kontrolisanim kliničkim studijama sa valsartanom i hidrohlortiazidom javljala su se sniženja serumskog kalijuma zavisno od doze. Sniženje serumskog kalijuma se javljalo češće kod pacijenata kojima je davano 25 mg hidrohlortiazida, nego kod onih kojima je davano 12,5 mg hidrohlortiazida. U kontrolisanim kliničkim studijama sa kombinacijom valsartan/hidrihlortiazid, dejstvo hidrohlortiazida na smanjenje koncentraciju kalijuma u serumu je umanjeno valsartanom koji deluje tako što štedi kalijum.

Korisna dejstva valsartana u kombinaciji sa hidrohlortiazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet su trenutno nepoznata.
Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugotrajno lečenje hidrohlortiazidom 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. Povećane koncentracije Ang II u plazmi nakon blokade AT1 receptora valsartanom mogu stimulisati neblokirani AT2 receptor, koji je izgleda protivteža efektu receptora AT1. Valsartan ne ispoljava nikakvu parcijalnu agonističku aktivnost na receptor AT1 i ima mnogo veći (oko 20 000 puta) afinitet za receptor AT1 nego za receptor AT2. Za valsartan nije poznato da se vezuje ili da blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale važne za kardiovaskularnu regulaciju.

Valsartan ne inhibira ACE, takođe poznat i kao kininaza II, koji konvertuje Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. Budući da nema efekat na ACE, niti pojačava delovanje bradikinina ni supstance P, antagonisti angiotenzina II vrlo verovatno ne mogu biti povezani sa kašljem. U kliničkim ispitivanjima gde je valsartan upoređivan sa ACE inhibitorom, učestalost 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 kliničkom ispitivanju kod pacijenata 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 tiazidni diuretik, u poređenju sa 68,5% pacijenata lečenih ACE inhibitorom ($p<0,05$).
Primena valsartana kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do snižavanja krvnog pritiska bez uticaja na frekvencu pulsa. 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 preko 24 sata posle davanja. 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 hidrohlortiazidom, postiže se značajno dodatno sniženje krvnog pritiska.
Pri naglom prekidu lečenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije ni drugih klinički neželjenih događaja.
Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina urinom. Klinička studija MARVAL (engl. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) procenjivala je smanjenje izlučivanja albumina urinom uzrokovano valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u poređenju sa amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) kod 332 pacijenta sa dijabetesom tipa 2 (prosečna starost: 58 godina; 265 muškaraca) sa mikroalbuminurijom (valsartan: 58 mikrogram/min; amlodipin: 55,4 mikrogram/min), normalnim ili povećanim krvnim pritiskom i očuvanom funkcijom bubrega (vrednost kreatinina u krvi <120 µmol/l). U 24. nedelji izlučivanje albumina urinom bilo je smanjeno ($p<0,001$) za 42% (-24,2 mikrogram/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 sniženja krvnog pritiska u obe grupe.
Klinička studija „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP) dodatno je ispitivala efikasnost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina urinom kod 391 pacijenta sa hipertenzijom (krvni pritisak = 150/88mmHg) sa dijabetes melitusom tipa 2, albuminurijom (srednja vrednost = 102 mikrogram/min; 20-700 mikrogram/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrednost kreatinina u serumu = 80 µmol/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 izlučivanja albumina urinom kod hipertenzivnih pacijenata sa diabetes mellitusom tip 2. U 30. nedelji izlučivanje albumina urinom je značajno smanjeno za 36% od početne vrednosti sa 160 mg valsartana (95% CI: 22 do 47%) i za 44% sa 320 mg valsartana (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajna smanjenja izlučivanja albumina urinom kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Istovremena upotreba ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora ispitivana je u dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes))

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti ili dijabetes melitusom tip 2 sa znacima oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetičnom nefropatijom. Ove studije nisu pokazale značajne koristi u pogledu bubrežnih i/ili kardiovaskularnih ishoda i smrtnosti, dok je primećen povećan rizik od hiperkalemije, akutne bubrežne insuficijencije i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora, jer su njihova farmakodinamska svojstva slična pa zbog toga kod pacijenata sa dijabetičnom nefropatijom ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora se ne smeju koristiti istovremeno.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija koja je ispitivala korist dodavanja aliskirena uobičajenoj terapiji ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim bolestima bubrega, kardiovaskularnim bolestima ili oba. Studija je prekinuta rano zbog povećanog rizika negativnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su češći u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo. Neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega), takođe su bila češća u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo.

Hidrohlortiazid
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 serumskog kalijuma. Uzimajući u obzir da je veza između renina i aldosterona posredovana angiotenzinom II, smanjenje kalijuma u serumu je manje izraženo kod zajedničke primene sa valsartanom, nego kod monoterapije hidrohlortiazidom.

Nemelanomski karcinom kože
Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida (≥50000 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 hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim odnosnom verovatnoće 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida (~25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Valsartan/hidrohlortiazid
Sistemska raspoloživost hidrohlortiazida se smanjuje za oko 30% kad se primenjuje istovremeno sa valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utiče značajno zajednička primena sa hidrohlortiazidom. Ova zapažena interakcija nema uticaja na kombinovanu primenu valsartana i hidrohlortiazida, pošto su kontrolisana klinička ispitivanja pokazala jasno antihipertenzivno delovanje, veće od onog koje se dobije kad se lek daje pojedinačno ili kod placeba.

Valsartan
Resorpcija
Nakon oralne primene samo valsartana maksimalne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u roku od 2 do 4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost za valsartan je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mereno pomoću PIK-a) valsartanu za oko 40% i maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, mada su koncentracije valsartana u plazmi oko 8h nakon doziranja slične u grupi koja je uzimala hranu i grupi koja je bila našte. Međutim, navedeno smanjenje PIK-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog efekta, pa se zbog toga valsartan može davati sa hranom ili bez hrane.

Distribucija
Volumen distribucije valsartana u ravnotežnom stanju nakon intravenske primene je oko 17 L što upućuje na to da se valsartan ne raspodeljuje u većoj meri u tkiva. Valsartan se ekstenzivno vezuje za serumske proteine (94–97%), uglavnom serumski 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 hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% PIK valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

Eliminacija
Valsartan ispoljava multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2}\,\alpha < 1$ sat i $t_{1/2}\,\beta$ oko 9 sati).Valsartan se prvenstveno uklanja stolicom (oko 83% doze) i urinom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromenjen lek. Nakon intravenske primene, klirens valsartana iz plazme iznosi oko 2 L/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 L/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvreme elminacije valsartana je 6 sati.

Hidrohlortiazid
Resorpcija
Resorpcija hidrohlortiazida nakon oralne primene je brza (t_{max} oko 2 h). 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 veže za serumske proteine (40-70%) uglavnom za serumski albumin. Hidrohlortiazid se takođe akumulira u eritrocitima u koncentraciji približno 3 puta većoj od one u plazmi.

Eliminacija
Hidrohlortiazid se eliminiše pretežno kao nepromenjen lek. Hidrohlortiazid se eliminiše iz plazme sa prosečnim poluvremenom eliminacije od 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. Nema promene u kinetici hidrohlortiazida pri ponovnom uzimanju doze, a akumulacija je minimalna ako je doza jednom dnevno. Više od 95% apsorbovane 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 mlađih 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.

Oštećtećenje funkcije bubrega
Pri preporučenoj dozi leka valsartan/hidrohlortiazid 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 za fiksnu kombinaciju valsartan/hidrohlortiazid. Valsartan se ekstenzivno vezuje za proteine plazme i ne uklanja se dijalizom, dok se klirens hidrohlortiazida postiže dijalizom.
Ako postoji oštećenje funkcije bubrega, srednja vrednost maksimalnih koncentracija u plazmi i vrednost PIK za hidrohlortiazid su povećane, a brzina urinarne ekskrecije je smanjena. Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, zapaženo je 3 puta veće povećanje PIK-a hidrohlortiazida. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zabeleženo je povećanje PIK-

a od 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). Bolest jetre ne utiče značajno 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 čoveka.
Pretpostavlja se da su promene koje su se pojavile primenom ove kombinacije u studijama hronične toksičnosti, najverovatnije posledica dejstva valsartana. Ciljni organ toksikološkog ispitivanja je bio bubreg, a reakcija je bila jače izražena kod marmozet majmuna nego kod pacova. Ova kombinacija dovodi do oštećenja bubrega (nefropatija sa tubularnom bazofilijom, povećanje uree u plazmi, kreatinina u plazmi i serumskog kalijuma, povećanje volumena urina i elektrolita u urinu pri dozi od 30 mg/kg/d valsartana + 9 mg/kg/d hidrohlortiazida kod pacova i 10+ 3 mg/kg/d 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/d kod pacova i 30+9 mg/kg/d 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+9 mg/kg/d).
Kombinacija takođe dovodi do hiperplazije aferentnih arteriola u bubrezima pri dozi od 600+188 mg/kg/d kod pacova i pri dozi od 30+9 mg/kg/d kod marmozeta). Ove doze kod marmozet majmuna 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 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 gorenavedene promene izazvane farmakološkim dejstvom visokih doza valsartana (blokada agiotenzin 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 čoveka.
Kombinacija valsartan i hidrohlortiazid nije ispitana na mutagenost, prekid hromozoma ili karcinogenost, pošto nema dokaza o interakciji između ove dve supstance. Međutim, valsartan i hidrohlortiazid su pojedinačno testirani i nisu pronađeni dokazi mutagenosti, prekida hromozoma i karcinogenosti za valsartan i nije bilo dokaza o mutagenosti i prekidu hromozoma za hidrohlortiazid. Neki eksperimentalni modeli dali su dvosmislene dokaze o karcinogenoj aktivnosti hidrohlortiazida.
Kod pacova, toksična doza valsartana (600 mg/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 (600 mg/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 valsartanom/hidrohlortiazidom 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

Valsacombi 80/12,5 mg
Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Magnezijum-stearat
Kroskarmeloza natrijum
Povidon K25
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Omotač:
Hipromeloza 2910
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 4000
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Valsacombi 160/12,5 mg
Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Magnezijum-stearat
Kroskarmeloza natrijum
Povidon K25
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Omotač:
Hipromeloza 2910
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 4000
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Valsacombi 160/25 mg
Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Magnezijum-stearat
Kroskarmeloza natrijum
Povidon K25
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Omotač:
Hipromeloza 2910
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 4000
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage i svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister sastavljen od PVC/PE/PVDC i Al folije.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) ili 15 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:
Valsacombi 28 x 80 mg/12,5 mg film tablete: 003389696 2025
Valsacombi 28 x 160 mg/12,5 mg film tablete: 003389835 2025
Valsacombi 28 x 160 mg/25 mg film tablete: 003389963 2025
Valsacombi 30 x 80 mg/12,5 mg film tablete: 003389752 2025
Valsacombi 30 x 160 mg/12,5 mg film tablete: 003389908 2025
Valsacombi 30 x 160 mg/25 mg film tablete: 003390038 2025

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

Datum prve dozvole: 13.01.2010.
Datum poslednje obnove dozvole: 27.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.