

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

ATENZIO PLUS film tablete 80+12,5 mg
ATENZIO PLUS film tablete 160+12,5 mg
ATENZIO PLUS film tablete 160+25 mg
valsartan + HCT

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ATENZIO PLUS film tablete 80+12,5 mg
Svaka film tableta sadrži 80 mg valsartan anhidrata i 12,5 mg hidrohlorotiazida.
ATENZIO PLUS film tablete 160+12,5 mg
Svaka film tableta sadrži 160 mg valsartan anhidrata i 12,5 mg hidrohlorotiazida.
ATENZIO PLUS film tablete 160+25 mg
Svaka film tableta sadrži 160 mg valsartan anhidrata i 25 mg hidrohlorotiazida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.

ATENZIO PLUS fiksna kombinacija doza indicirana je kod bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka ATENZIO PLUS 80 mg/12,5 mg ili 160 mg/12,5 mg je jedna film tableta na jednom dnevno. Preporučuje se pojedinačno titriranje doze svakog sastojka. U svakom slučaju, potrebno je provoditi titriranje pojedinačnih sastojaka do sljedeće doze kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i drugih neželjenih događaja.

Kada je klinički opravdano, kod bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidrohlorotiazidom, može se razmotriti direktni prelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju pod uslovom da je provedeno preporučeno titriranje doze pojedinačnih sastojaka. Nakon uvođenja terapije, potrebno je procijeniti klinički odgovor na ATENZIO PLUS, te ako krvni pritisak ostane nekontrolisan, doza se može povećati povećanjem bilo kojeg od sastojka do najviše doze od 320 mg/25 mg. Antihipertenzivno djelovanje je jako prisutno unutar 2 sedmice. Kod većine bolesnika maksimalni antihipertenzivni efekat se postiže unutar 4 sedmice. Međutim, kod nekih bolesnika može biti potrebno 4-8 sedmica liječenja. To je potrebno uzeti u obzir tokom titriranja doze.

Način primjene

ATENZIO PLUS se može uzimati s hranom ili bez nje, a treba ga uzeti s vodom.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) dozu nije potrebno prilagođavati. Budući da sadrži hidrohlorotiazid, primjena ATENZIO PLUS je kontraindikovana kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 mL/min) i anurijom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) kontraindikovana je istovremena primjena valsartana i aliskirena (vidjeti dio 4.3).

Šećerna bolest

Kod bolesnika sa šećernom bolesti kontraindikovana je istovremena primjena valsartana i aliskirena (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez holestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze hidrohlorotiazida za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Zbog valsartana koji je njegov sastojak, ATENZIO PLUS je kontraindikovan kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili s bilijarnom cirozom i holestazom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijski bolesnici

ATENZIO PLUS se ne preporučuje za primjenu kod djece ispod 18 godina starosti zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na valsartan, hidrohlorotiazid, druge sulfonamidne lijekove ili na bilo koju od pomoćnih tvari
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i holestaza
- teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija
- refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperurikemija
- istovremena primjena antagonista angiotenzinskih receptora (eng. angiotensin II receptor blockers, ARB), uključujući valsartan, ili inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) s aliskirenom kod bolesnika sa šećernom bolesti ili oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <60 mL/min/1,73m²) (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Promjene elektrolita u serumu

Valsartan

Istovremena primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za so koje sadrže kalijum i ostalim lijekovima koje mogu povećati nivoe kalijuma (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti kontrola kalijuma u serume.

Hidroklorotiazid

Tokom liječenja tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, zabilježena je hipokalijemija. Preporučuje se česta kontrola kalijuma u serumu.

Liječenje tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, povezano je s hiponatrijemijom i hipohloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može da izazove hipomagnezijemiju. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcijuma. To može rezultirati hiperkalcijemijom.

Kao i kod bilo kojeg bolesnika koji prima diuretsku terapiju, potrebno je periodično određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim intervalima.

Bolesnici sa sniženim nivoom natrijuma i/ili smanjenim volumenom tekućine

Kod bolesnika koji uzimaju tiazidne diuretike treba pratiti kliničke znakove neravnoteže tekućine i elektrolita.

Kod bolesnika s izraženim manjkom natrija i/ili hipovolemijom, kao što su bolesnici koji primaju visoke doze diuretika, postoji rizik da se na početku terapije sa ovim lijekom javi simptomatska hipotenzija. Prije početka primjene ovog lijeka treba korigovati neravnotežu elektrolita i/ili tekućine.

Bolesnici s teškim hroničnim zatajenjem srca ili drugim stanjima sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema

Kod bolesnika kod kojih renalna funkcija može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzinaldosteronskog sistema (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, te u rijetkim slučajevima s akutnim zatajenjem bubrega. Sigurna primjena kombinacije valsartana i hidrohlorotiazida kod bolesnika s teškim hroničnim zatajenjem srca nije utvrđena.

Zbog toga ne može biti isključeno da zbog inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema primjena valsartana i hidrohlorotiazida može takođe biti povezana s oštećenjem renalne funkcije. U liječenju takvih pacijenata ovaj lijek se ne smije primjenjivati.

Stenoza renalne arterije

ATENZIO PLUS se ne bi trebao koristiti za liječenje hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije kod postojanja samo jednog bubrega, jer urea u krvi i kreatinin u serumu mogu porasti kod tih bolesnika.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali lečiti ATENZIO PLUS, jer njihov reninangiotenzin sistem nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega i klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dio 4.2). Kada se ATENZIO PLUS koristi kod bolesnika s oštećenjem bubrega preporučuje se periodičko praćenje nivoa kalijuma, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Istovremena primjena ARB - uključujući i valsartan, ili ACEI s aliskirenom kontraindicirana je u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 60 mL/min/1,73m²) (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Presadivanje bubrega

Trenutno ne postoji iskustvo sigurne primjene ATENZIO PLUS kod bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez holestaze, ATENZIO PLUS treba primjenjivati oprezno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Tiazide treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, budući da manje promjene u ravnoteži tekućine ili elektrolita mogu ubrzati hepatičku komu.

Angioedem u anamnezi

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

Sistemski eritemski lupus

Zabilježeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemske eritemski lupus.

Ostali metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povećati nivo holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. Kod bolesnika sa dijabetes melitusom može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom, te uzrokovati povremena i blaga povećanja kalcijuma u serumu, iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcijuma. Značajna hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su zabilježeni s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8). Ako se tokom liječenja jave fotosenzitivne reakcije, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA - engl. angiotensin II receptor antagonists) ne smije se započeti tokom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Uopšteno

Potreban je oprez u bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosjetljivosti na hidrohlorotiazid su vjerovatnije kod bolesnika s alergijom ili astmom.

Akutni glaukom zatvorenog kuta

Hidrohlorotiazid, koji je sulfonamid, povezan je s ideosinkratskom reakcijom koja rezultira akutnom prolaznom kratkovidnošću i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi uključuju nagli nastup smanjene vidne oštine ili boli u očima i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do sedam dana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarna je terapija prekid uzimanja hidrohlorotiazida čim je prije moguće. Može biti potrebno razmotriti promptno liječenje lijekovima ili hirurškim zahvatom ako intraokularni pritisak i dalje nije pod kontrolom.

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

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalemija i promjene bubrežne funkcije (što uključuje i akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako se kombiniraju lijekovi koji djeluju na ovaj sistem. Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombiniranjem aliskirena s inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatorima angiotenzin II receptora (ARB).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primjena aliskirena u kombinaciji s lijekom ATENZIO PLUS kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolesti ili oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.3).

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Interakcije povezane i s valsartanom i s hidrohlorotiazidom

Ne preporučuje se istovremena primjena

Litij

Uočen je reverzibilni porast koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istovremenoj primjeni litija s ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzin II receptora ili tiazidima, uključujući hidrohlorotiazid. Budući da tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija pretpostavlja se da ATENZIO PLUS može dodatno povećati opasnost od toksičnosti litija. Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje nivoa litija u serumu.

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

Ostali antihipertenzivi

ATENZIO PLUS može pojačati djelovanje drugih antihipertenzivnih tvari (npr. guanetidina, metildopa, vazodilatatori, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i direktni reninski inhibitori).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

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

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

NSAID-i mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje i antagonista angiotenzina II i hidrohlorotiazida kada se primjenjuju istovremeno. Osim toga, istovremena primjena ATENZIO PLUS i NSAID-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije i dovesti do porasta kalijuma u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Interakcije povezane s valsartanom

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin (RAS) s ARB, ACEI ili aliskirenom

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

Kontraindicirana je istovremena primjena antagonista angiotenzinskih receptora (ARB), uključujući i valsartan, ili inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) s aliskirenom kod bolesnika sa šećernom bolesti ili oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <60 mL/min/1,73m²) (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istovremena primjena

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalijuma, zamjene za so koje sadrže kalijum i ostale tvari koje mogu povećati nivo kalijuma

Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lijek koji utiče na nivo kalijuma, savjetuje se praćenje nivoa kalija u plazmi.

Transporteri

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

Bez interakcije

Kod ispitivanja interakcija s valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije između valsartana i sljedećih tvari: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlorotiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu ući u interakciju s hidrohlorotiazidnom komponentom ATENZIO PLUS (vidi interakcije povezane s hidrohlorotiazidom).

Interakcije povezane s hidrohlorotiazidom

Istovremena primjena koja zahtijeva oprez

Lijekovi koji utiču na nivo kalija u serumu

Hipokalemijsko djelovanje hidrohlorotiazida može se povećati istovremenom primjenom kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilatne kiseline i derivata).

Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom hidrohlorotiazid-valsartan, savjetuje se praćenje nivoa kalijuma u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mogu izazvati torsade de pointes

Zbog rizika od hipokalijemije, hidrohlorotiazid se treba oprezno primjenjivati s lijekovima koji mogu izazvati torsade de pointes, naročito antiaritmikima klase Ia i klase III te nekim antipsihoticima.

Lijekovi koji utiču na razinu natrija u krvi

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

Glikozidi digitalisa

Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvana tiazidima može se javiti kao neželjeno djelovanje koje pojačava nastanak srčanih aritmija izazvanih digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Kalcijeve soli i vitamin D

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

Antidijabetici (oralni lijekovi i inzulin)

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

Beta-blokatori i diazoksid

Istovremena primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, s beta-blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijsko djelovanje diazoksida.

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

Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurika budući da hidroklorotiazid može povećati nivo mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istovremena primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergici i drugi lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antiholinergicima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Suprotno tome, predviđa se da prokinetički lijekovi poput cisaprida mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

Amantadin

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

lonsko-izmjenjivačke smole

Apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, smanjuju holestiramin ili holestipol. To bi moglo imati za posljedicu subterapijska djelovanja tiazidnih diuretika. Međutim, planiranje primjene doze hidrohlorotiazida i smole tako da se hidrohlorotiazid primjeni najmanje 4 h prije ili 4-6 h nakon primjene smola potencijalno bi smanjilo interakciju.

Citotoksične tvari

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i pojačati njihova mijelosupresivna djelovanja.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurare.

Ciklosporin

Istodobno liječenje s ciklosporinom može povećati rizik od hiperurikemije i komplikacija gihta.

Alkohol, barbiturati ili narkotici

Istovremena primjena tiazidnih diuretika s tvarima koje imaju učinak snižavanja krvnog pritiska (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkog središnjeg živčanog sistema ili izravnim vazodilatacijskim delovanjem) mogla bi potaknuti ortostatsku hipotenziju.

Metildopa

Postoje izolirani izvještaji o hemolitičkoj anemiji u bolesnika koji se istovremeno liječe metildopom i hidroklorotiazidom.

Jodna kontrastna sredstva

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

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA - engl. angiotensin II receptor antagonists) se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIIRA je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima tokom prvog tromjesečja nije zaključan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene AIIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIIRA-ima tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju); vidjeti također dio 5.3.

Ako je došlo do izloženosti AIIIRA-ima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Djecu majki koje su uzimale AIIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tokom trudnoće, posebno tokom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida njegova primjena tokom drugog i trećeg

tromjesečja može ugroziti fetoplacentnu perfuziju te može izazvati fetalna i neonatalna djelovanja poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Dojenje

Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tokom dojenja. Hidrohlorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se primjena ATENZIO PLUS tokom dojenja ne preporučuje. Tokom dojenja se savjetuje alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Nisu provedena ispitivanja djelovanja ATENZIO PLUS na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

4.8. Neželjena dejstva

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, kao i laboratorijski nalazi, koji su se češće javljali uz valsartan plus hidrohlorotiazid nego placebo, te nuspojave koje su zabilježene u pojedinačnim izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su ispod prema klasifikaciji organskih sistema. Tokom liječenja valsartanom/hidrohlorotiazidom mogu se javiti nuspojave za koje je poznato da se javljaju sa svakom komponentom odvojeno, no one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

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

Učestalost nuspojava s valsartanom/hidrohlorotiazidom

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: dehidracija

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo rijetko: omaglica

Manje često: parestezija

Nepoznato: sinkopa

Poremećaji oka

Manje često: zamagljen vid

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija

Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i mediastinuma

Manje često: kašalj

Nepoznato: nekardiogeni edem pluća

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo rijetko: proljev

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Manje često: mialgija

Vrlo rijetko: artritis

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: umor

Pretrage

Nepoznato: povišenje vrijednosti mokraćne kiseline u serumu, povišenje vrijednosti bilirubina i kreatinina u serumu, hipokalemija, hiponatremija, povišenje vrijednosti dušika iz uree u krvi, Neutropenija.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave ATENZIO PLUS, iako one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima niti nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava s valsartanom**Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Nepoznato: sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sistema

Nepoznato: ostale reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije uključujući serumsku bolest

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: povišenje vrijednosti kalija u serumu, hiponatremija

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: vaskulitis

Poremećaji probavnog sistema

Manje često: bol u abdomenu

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nepoznato: zatajenje bubrega

Učestalost nuspojava s hidrohlorotiazidom

Hidrohlorotiazid je u velikoj mjeri propisivan dugi niz godina, često u višim dozama od onih sadržanih u ATENZIO PLUS.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod bolesnika liječenih samo tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: trombocitopenija, ponekad s purpurom

Vrlo rijetko: agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži

Nepoznato: aplastična anemija

Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetko: reakcije preosjetljivosti

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: hipokalemija, povišenje lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)

Često: hiponatremija, hipomagnezija, hiperuricemija

Rijetko: hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje dijabetičko metaboličkog stanja

Vrlo rijetko: hipokloremijska alkalozna

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: depresija, poremećaji sna

Poremećaji nervnog sistema

Rijetko: glavobolja, omaglica, parestezije

Poremećaji oka

Rijetko: oštećenje vida

Nepoznato: akutni glaukom zatvorenog kuta

Srčani poremećaji

Rijetko: srčane aritmije

Krvožilni poremećaji

Često: posturalna hipotenzija

Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i mediastinuma

Vrlo rijetko: respiratorni distress uključujući pneumonitis i edem pluća

Poremećaji probavnog sistema

Često: gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje

Rijetko: konstipacija, probavna nelagoda, proljev

Vrlo rijetko: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: intrahepatička holestaza ili žutica

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nepoznato: disfunkcija bubrega, akutno zatajenje bubrega

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: urtikarija i drugi oblici osipa

Rijetko: fotosenzitivnost

Vrlo rijetko: nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa

Nepoznato: erythema multiforme

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: pireksija, astenija

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato: mišićni spazam

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Često: impotencija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
 - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**
- Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **b.tubic@almbih.gov.ba**)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjenog nivoa svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Uz to, sljedeći znakovi i simptomi mogu se javiti zbog predoziranja hidrohlorotiazidnom komponentom: mučnina, pospanost, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim aritmijama i grčevima mišića.

Liječenje

Terapijske mere ovise o vremenu uzimanja te o vrsti i težini simptoma, pri čemu je najvažnije stabilizirati stanje krvnog optoka.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba poleći i hitno dati nadomjestke soli i tekućine.

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

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: antagonisti angiotenzina II i diuretici, valsartan i diuretici
ATC: C09DA03

Valsartan/hidroklorotiazid

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolisani s 12,5 mg hidrohlorotiazida uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (14,9/11,3 mmHg) u poređenju s 12,5 mg hidrohlorotiazida (5,2/2,9 mmHg) i 25 mg hidrohlorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (60%) u poređenju s 12,5 mg hidrohlorotiazida (25%) i 25 mg hidrohlorotiazida (27%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolisani s 80 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (9,8/8,2 mmHg) u poređenju s 80 mg valsartana (3,9/5,1 mmHg) i 160 mg valsartana (6,5/6,2 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (51%) u poređenju s 80 mg valsartana (36%) i 160 mg valsartana (37%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, placebo kontrolisanom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je poredilo različite kombinacije doza valsartana/hidrohlorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (16,5/11,8 mmHg) u poređenju s placebom (1,9/4,1 mmHg) i s 12,5 mg hidrohlorotiazida (7,3/7,2 mmHg) i 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (64%) u poređenju s placebom (29%) i hidrohlorotiazidom (41%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolisani s 12,5 mg hidrohlorotiazida uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska s kombinacijom 160/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (12,4/7,5 mmHg) u poređenju s 25 mg hidrohlorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (krvni pritisak <140/90 mmHg ili sniženje sistolnog krvnog pritiska ≥ 20 mmHg ili sniženje dijastolnog krvnog pritiska ≥ 10 mmHg) s 160/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (50%) u poređenju s 25 mg hidrohlorotiazida (25%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolisani s 160 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska i s kombinacijom 160/25 mg valsartana/hidrohlorotiazida (14,6/11,9 mmHg) i s 160/12,5 mg valsartana/hidrohlorotiazida (12,4/10,4 mmHg) u poređenju s 160 mg valsartana (8,7/8,8 mmHg). Razlika u sniženju krvnog pritiska između doza od 160/25 mg i 160/12,5 mg također je dosegla statističku značajnost. Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) valsartana/hidrohlorotiazida u poređenju s 160 mg valsartana (49%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, placebo kontrolisanom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je poredilo različite kombinacije doza valsartana/hidrohlorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska s kombinacijom 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) valsartana/hidrohlorotiazida u poređenju s placebom (1,9/4,1 mmHg) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidrohlorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidrohlorotiazida (12,7/9,3 mmHg) i 160 mg valsartana (12,1/9,4 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolini krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 160/25 mg (81%) i 160/12,5 mg (76%) valsartana/hidrohlorotiazida u poređenju s placebom (29%) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidrohlorotiazida (41%), 25 mg hidrohlorotiazida (54%) i 160 mg valsartana (59%).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidrohlorotiazidom javljala su se sniženja kalijuma u serumu ovisna o dozi. Sniženje kalijuma u serumu se češće javljalo kod bolesnika kojima je davano 25 mg hidrohlorotiazida, nego kod onih kojima je davano 12,5 mg hidrohlorotiazida. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidrohlorotiazidom je djelovanje hidrohlorotiazida na sniženje kalijuma bilo umanjeno djelovanjem valsartana na štednju kalijuma. Korisni učinci valsartana u kombinaciji s hidrohlorotiazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet su trenutno nepoznati. Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugotrajno liječenje hidrohlorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Valsartan

Valsartan je specifični antagonist receptora za angiotenzin II (Ang II), djelotvoran pri oralnoj primjeni. Djeluje selektivno na receptorski podtip AT₁, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povišeni nivo Ang II u plazmi nakon blokade AT₁ receptora valsartanom može da stimuliše 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. Valsartan se ne veže niti blokira ostale hormonske receptore ni ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji. Valsartan ne inhibira ACE, također poznat i kao kininaza II, koji konvertuje Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nemaju djelovanja na ACE, niti pojačavaju djelovanje bradikinina ni supstance P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerovatno ne mogu biti povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima gdje je valsartan upoređen sa inhibitorom ACE, učestalost suhog kašlja bila je značajno niža (P <0,05) u bolesnika liječenih valsartanom, u odnosu na one liječene ACE-inhibitorom (2,6% u odnosu na

7,9%). U kliničkom ispitivanju na bolesnicima sa anamnezom suhog kašlja tokom terapije inhibitorom ACE, 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i 19,0% onih koji su primali tiazidni diuretik je kašljalo, u poređenju sa 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom ($P < 0,05$).

Primjena valsartana bolesnicima sa hipertenzijom dovodi do snižavanja krvnog pritiska bez uticaja na frekvenciju srca. Kod većine bolesnika, poslije davanja pojedinačne oralne doze, do nastanka antihipertenzivne aktivnosti dolazi u roku od 2 sata, a maksimalno sniženje krvnog pritiska se postiže u roku od 4 do 6 sati. Antihipertenzivni efekat traje preko 24 sata nakon uzete doze. Pri ponavljanoj doziranju, najniže smanjenje krvnog pritiska, bilo kojom dozom, obično se postizalo u roku od 2 do 4 sedmice i održavalo se tokom dugotrajne terapije. U kombinaciji s hidrohlorotiazidom, postiže se značajno dodatno sniženje krvnog pritiska.

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

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

Klinička studija MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) procjenjivala je smanjenje izlučivanje albumina urinom uzrokovano valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u poređenju s amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) kod 332 dijabetičara tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipin: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), normalnim ili povišenim krvnim pritiskom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). U 24. sedmici izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ($p < 0,001$) za 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom te otprilike 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, uprkos sličnim stopama sniženja krvnog pritiska u obje grupe.

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

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

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora). ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja

bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

Hidrohlorotiazid

Mjesto djelovanja tiazidnih diuretika je primarno u distalnim bubrežnim tubulima. Pokazano je da u bubrežnom korteksu postoji receptor visokog afiniteta za primarno vezno mjesto za dejstvo tiazidnog diuretika i inhibiciju transporta NaCl u distalnim tubulima. Način djelovanja tiazida je preko inhibicije Na⁺Cl⁻ kotransportera možda kompeticijom sa mehanizmima koji djeluju na mjesta za vezivanje Cl⁻ koji utiče na reapsorpciju elektrolita: direktnim povećanjem ekskrecije natrijuma i hlorida u približno ekvivalentnim količinama, indirektno, diuretskim djelovanjem koje smanjuje volumen plazme, sa posljedičnim povećanjima reninske aktivnosti u plazmi, povećanjem sekrecije aldosterona, povećanjem urinarnog izlučivanja kalijuma putem urina i smanjenjem serumskog kalijuma. Reninsko-aldosteronsku vezu posreduje angiotenzin II, tako da je smanjenje kalijuma u serumu manje izraženo kod zajedničke primjene s valsartanom, nego kod monoterapije hidrohlorotiazidom.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Valsartan / hidrohlorotiazid

Sistemska raspoloživost hidrohlorotiazida se smanjuje za oko 30% kad se on primjenjuje istovremeno s valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utiče značajno zajednička primjena sa hidrohlorotiazidom. Ova zapažena interakcija nema uticaja na primjenu kombinacije valsartana i hidrohlorotiazida, pošto su kontrolisana klinička ispitivanja pokazala jasno antihipertenzivno djelovanje, veće od onog koje se postiže odvojenom primjenom pojedinačnih aktivnih supstanci ili kod placeba.

Valsartan

Apsorpcija

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

Distribucija

Volumen distribucije u ravnotežnom stanju je oko 17 l što upućuje na to da se valsartan ne raspodjeljuje u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se ekstenzivno vezuje za serumske proteine (94-97%), uglavnom serumski albumin.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Hidrohlorotiazid

Apsorpcija

Apsorpcija hidrohlorotiazida poslije oralne doze je brza (t_{max} oko 2 sata). Povećanje srednje AUC vrijednosti je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu. Učinak hrane na apsorpciju hidrohlorotiazida, ako postoji, ima vrlo mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidrohlorotiazida je 70% nakon oralne primjene.

Distribucija

Prividni volumen distribucije je 4-8 l/kg. Cirkulirajući hidrohlorotiazid se veže na bjelančevine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidrohlorotiazid se također nakuplja u eritrocitima s nivoom od otprilike 1,8 puta od nivoa u plazmi.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Sistemska izloženost valsartanu je kod nekih starijih ispitanika bila nešto viša nego kod mlađih osoba. Međutim, nije dokazano da to ima ikakvog kliničkog značaja. Ograničeni podaci sugeriraju da je sistemski klirens hidrohlorotiazida smanjen i kod zdravih i kod hipertenzivnih starijih osoba u poređenju sa mladim zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje bubrega

Pri preporučenoj dozi ATENZIO PLUS nije potrebno podešavanje doze kod bolesnika sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30 do 70 ml/min. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR <30 ml/min) i bolesnika podvrgnutih dijalizi, nema raspoloživih podataka za ATENZIO PLUS. Valsartan se ekstenzivno vezuje za proteine plazme i ne uklanja se dijalizom, dok se klirens hidrohlorotiazida postiže dijalizom. Ako postoji oštećenje bubrega, srednji maksimalni nivoi u plazmi i vrijednosti AUC za hidrohlorotiazid se povećavaju, a brzina izlučivanja u mokraći se smanjuje. Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, uočeno je povećanje AUC hidrohlorotiazida od tri puta. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega uočeno je povećanje AUC od 8 puta. Hidrohlorotiazid je kontraindikovano kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetre

U ispitivanju farmakokinetike kod bolesnika s blagim (n=6) do umjerenim (n=5) poremećajem jetre, izlaganje valsartanu bilo je približno dvostruko u poređenju sa zdravim dobrovoljcima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nema raspoloživih podataka o primjeni valsartana kod bolesnika sa teškim poremećajem jetre (vidjeti dio 4.3). Bolest jetre ne utiče značajno na farmakokinetiku hidrohlorotiazida.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

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

Pretpostavlja se da su promjene nastale primjenom kombinacije u ispitivanjima hronične toksičnosti najvjerovatnije izazvane valsartanskom komponentom. Ciljni organ za ispitivanje toksičnosti bio je bubrežni, a reakcija je bila jače izražena kod marmozeta nego štakora. Kombinacija je dovela do oštećenja bubrega (nefropatija s tubularnom bazofilijom, porasti uree u plazmi, kreatinina u plazmi i kalijuma u serumu, povećanja volumena mokraće i elektrolita u mokraći uz dozu od 30 mg/kg/d valsartana +9 mg/kg/d hidrohlorotiazida u štakora i 10 + 3 mg/kg/d u primata) vjerovatno zbog izmijenjene bubrežne hemodinamike. Te doze kod štakora su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlorotiazida kod ljudi na osnovi mg/m². Te doze kod marmozeta su 0,3 i 1,2 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlorotiazida kod ljudi na osnovi

mg/m². (Kalkulacije su rađene s pretpostavljenom oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidrohlorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

Visoke doze valsartan-hidrohlorotiazida su izazvale sniženje parametara za eritrocite (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/d u štakora i 30 + 9 mg/kg/d u marmozeta). Te doze kod štakora pretpostavljenom oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidrohlorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

Visoke doze valsartan-hidrohlorotiazida su izazvale sniženje parametara za eritrocite (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/d u štakora i 30 + 9 mg/kg/d u marmozeta). Te doze kod štakora su 3,0 i 12 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlorotiazida kod ljudi na osnovi mg/m². Te doze kod marmozeta su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlorotiazida kod ljudi na osnovi mg/m². (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidrohlorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

Kod marmozeta je uočeno oštećenje u želučanoj sluznici (uz dozu od 30 + 9 mg/kg/d). U bubregu je kombinacija također dovela do hiperplazije aferentnih arteriola (pri 600 + 188 mg/kg/d kod štakora te od 30 + 9 mg/kg/d kod marmozeta). Te doze kod primata su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlorotiazida kod ljudi na osnovi mg/m². Te doze kod štakora su 18 i 73 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlorotiazida kod ljudi na osnovi mg/m². (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidrohlorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

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

Kombinacija valsartana i hidrohlorotiazida nije ispitana na mutagenost, hromosomske lomove ili karcinogenost, jer nema dokaza o interakciji između dvije supstance. Međutim, ti testovi su provedeni pojedinačno za valsartan i hidrohlorotiazid, te nisu nađeni dokazi mutagenosti, hromosomskih lomova ni karcinogenosti.

Kod štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tokom zadnjih dana gestacije i laktacije rezultirale smanjenim preživljavanjem, smanjenim dobivanjem tjelesne težine i odgođenim razvojem (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) kod potomaka (vidjeti dio 4.6). Te doze u štakora (600 mg/kg/dan) su otprilike 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi na osnovi mg/m² (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg). Slični nalazi su uočeni s valsartanom/hidrohlorotiazidom kod štakora i kunića. U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja (segment II) s valsartanom/hidrohlorotiazidom kod štakora i kunića nije bilo dokaza teratogenosti; uočena je, međutim, fetotoksičnost povezana s toksičnošću za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- mikrokristalna celuloza
- kopovidon
- krosповidon
- talk
- koloidni silicij dioksid
- natrijum laurilsulfat
- magnezijum stearat.

Film: Opadry II pink (ATENZIO PLUS 80+12,5 mg i ATENZIO PLUS 160+12,5 mg); Opadry II orange (ATENZIO PLUS 160+25 mg); prečišćena voda.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ATENZIO PLUS film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece! Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 80+12,5 mg u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)
Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 160+12,5 mg u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)
Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 160+25 mg u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet:

ATENZIO PLUS film tablete 30x(80 mg+12,5 mg): 04-07.3-2-4706/16 od 20.04.2017.
ATENZIO PLUS film tablete 30x(160 mg+12,5 mg): 04-07.3-2-4707/16 od 20.04.2017.
ATENZIO PLUS film tablete 30x(160 mg+25 mg): 04-07.3-2-4708/16 od 20.04.2017.