

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Artenex

160 mg/12,5 mg

filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za popis svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete

Homogena, narandžasto obojena film tableta, ovalnog oblika.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Artenex fiksna kombinacija doza indicirana je kod bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Artenexa je jedna filmom obložena tableta jednom dnevno. Preporučuje se pojedinačno titriranje doze svakog sastojka. U svakom slučaju, potrebno je provoditi titriranje pojedinačnih sastojakado sljedeće doze kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i drugih štetnih događaja. Kada je klinički opravdano, kod bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom može se razmotriti direktni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju pod uslovom da je provedeno preporučeno titriranje doze pojedinačnih sastojaka.

Nakon uvođenja terapije potrebno je procijeniti klinički odgovor na Artenex te ako krvni pritisak ostane nekontroliran doza se može povećati povećanjem bilo kojeg od sastojka do najviše doze od 320 mg/25 mg Artenexa.

Antihipertenzivni učinak je jako prisutan unutar 2 sedmice. Kod većine bolesnika maksimalni učinci se postižu 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

Artenex se može uzimati sa hranom ili bez nje, i treba ga uzimati sa vodom.

Posebne populacije

Bolesnici sa oštećenjem bubrega

Kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (Brzina Glomerularne Filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) dozu nije potrebno prilagođavati. Budući da sadrži hidroklorotiazid, primjena Artenexa je kontraindicirana kod bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min) i anurijom (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze hidroklorotiazida za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Zbog valsartana koji je njegov sastojak, Artenex je kontraindiciran kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre ili sa bilijarnom cirozom i kolestazom (vidjeti odjeljke 4.3., 4.4. i 5.2.).

Starije osobe

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu

Pedijatrijski bolesnici

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu(e) supstancu (e), druge sulfonamidne lijekove ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i kolestaza.
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija.
- Refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcemija i simptomatska hiperuricemija.
- Istodobna primjena Artenexa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73m²) (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza prije upotrebe

Promjene elektrolita u serumu

Valsartan

Istodobna primjena sa dodacima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij i ostalim tvarima koje mogu povisiti razinu kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Kontrola kalija se može provesti po potrebi.

Hidroklorotiazid

Tokom liječenja tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, zabilježena je hipokalijemija. Preporučuje se česta kontrola kalija u serumu. Liječenje sa tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, je povezano sa hiponatrijemijom i hipokloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može rezultirati hipomagnezijemijom. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcija. To može rezultirati hiperkalcemijom.

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

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

Kod bolesnika koji primaju tiazidne diuretike, uključujući hidroklorotiazid, potrebno je pratiti kliničke znakove neravnoteže tekućine ili elektrolita. Kod bolesnika sa teškim nedostatkom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja terapije Artenexom. Nedostatak natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja Artenexom.

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

Kod bolesnika u kojih funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava (npr. bolesnici sa teškim kongestivnim zatajenjem srca) je liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg

enzima bilo povezano sa pojavom oligurije i/ili progresivne azotemije, a u rijetkim slučajevima i sa akutnim zatajenjem bubrega i/ ili smrti. Evaluacija bolesnika sa zatajenjem srca ili nakon infarkta miokarda treba uvijek uključiti procjenu funkcije bubrega. Primjena Artenexa kod bolesnika sa teškim kroničnim zatajenjem srca nije utvrđena. Stoga se ne može isključiti mogućnost da primjena Artenexa također može biti povezana s oštećenjem funkcije bubrega zbog inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Artenex se ne bi trebao primjenjivati kod ovih bolesnika.

Stenoza bubrežne arterije

Artenex se ne bi trebao koristiti za liječenje hipertenzije kod 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 liječiti Artenexom, jer njihov renin-angiotenzin sustav nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika sa oštećenjem bubrega i klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min dozu (vidjeti dio 4.2). Kada se Artenex koristi kod bolesnika sa oštećenjem bubrega preporučuje se periodično praćenje razina kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu.

Presadivanje bubrega

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

Oštećenje jetre

Kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, Artenex treba primjenjivati oprezno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Tiazide treba primjenjivati oprezno kod bolesnika sa 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 Artenexa kod bolesnika u kojih se razvio angioedem treba odmah prekinuti, a Artenex se ne smije ponovno primijeniti (vidjeti dio 4.8).

Sistemska eritemski lupus

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

Ostali metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povišiti razine kolesterola, 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 kalcija u serumu, iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. 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 (AIIRA, od engl. angiotensin II receptor antagonists) ne smije se započeti tokom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-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 AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Općenito

Potrebno je oprez kod bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid su vjerojatnije kod bolesnika sa alergijom ili astmom.

Akutni glaukom zatvorenog kuta

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

Primarna terapija je prekid uzimanja hidroklorotiazida 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 renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS engl. Renin-Angiotensin-Aldosterone System)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno potrebnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno kod bolesnika sa dijabetičkom nefropatijom.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (NMSC engl. non-melanoma skin cancer) [karcinom bazalnih stanica (BCC engl. basal cell carcinoma) i karcinom skvamoznih stanica (SCC engl. squamous cell carcinoma)] s povećanjem kumulativne doze izloženosti hidroklorotiazidu primijećen je u dvije epidemiološke studije na temelju Danskog nacionalnog registra raka. Djelovanje hidroklorotiazida na fotosenzitizaciju moglo bi djelovati kao mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnici koji uzimaju hidroklorotiazid treba da budu upoznati sa rizikom NMSC-a i savjetuje im se da redovno provjeravaju kožu za nove lezije i odmah prijavljuju sve sumnjive lezije na koži. Moguće preventivne mjere, kao što su ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama, te u slučaju izlaganja, treba upozoriti bolesnike kako bi se smanjio rizik od raka kože. Sumnjive lezije na koži treba odmah ispitati potencijalno uključujući histološke preglede biopsija. Upotreba hidroklorotiazida takođe može biti razmotrena kod bolesnika koji su doživjeli prethodni NMSC (vidjeti takođe dio 4.8).

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane i sa valsartanom i sa hidroklorotiazidom

Ne preporučuje se istodobna primjena

Litij

primijećen je reverzibilni porast koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istodobnoj primjeni litija s ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzin II receptora ili tiazidima, uključujući hidroklorotiazid. Budući da

tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija pretpostavlja se da Artenex može dodatno povećati opasnost od toksičnosti litija. Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez
Ostali antihipertenzivi

Artenex može pojačati učinak drugih antihipertenzivnih tvari (npr. gvanetidin, metildopa, vazodilatatori, ACEI, ARB, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i DRIs).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, od engl. non-steroidal anti-inflammatory medicines), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAID-e.

NSAID-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak i antagonista angiotenzina II i hidroklorotiazida kada se primjenjuju istodobno. Osim toga, istodobna primjena Artenexa i NSAID-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije i dovesti do porasta kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Interakcije povezane s valsartanom

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s ARB (engl. angiotensin II receptor blocker), ACEI ili aliskirenom

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

Ne preporučuje se istodobna primjena

Diuretici koji štede kalij, dodaci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razinu kalija

Ako se u kombinaciji s valsartanom smatra potrebno propisati lijek koji utječe na razinu kalija, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

Prijenosnici

In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera OATP1B1/OATP1B3 i efluksnog MRP2 transportera. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Istodobna primjena inhibitora transportera (npr. rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potrebna je odgovarajuća briga na početku i na kraju istodobnog liječenja sa 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, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu ući u interakciju s hidroklorotiazidnom komponentom Artenexa (vidite interakcije povezane s hidroklorotiazidom).

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu

Hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida može se povećati istodobnom primjenom kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilatne kiseline i derivata) Ako će se ti lijekovi propisivati sa kombinacijom hidroklorotiazid-valsartan, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mogu izazvati torsade de pointes

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

Lijekovi koji utječu na razinu natrija u krvi

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

Glikozidi digitalisa

Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvana tiazidima može se javiti kao neželjeni učinak koji pojačavaju 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. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s kalcijevim solima može uzrokovati hiperkalcemiju kod 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 hidroklorotiazidom.

Beta-blokatori i diazoksid

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

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

Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurika budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena sa tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergici i drugi lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet

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

Amantadin

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

Ionsko-izmjenjivačke smole

Apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, smanjuju kolestiramin ili kolestipol. To bi moglo imati za posljedicu subterapijske učinke tiazidnih diuretika. Međutim, planiranje primjene doze hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjeni najmanje 4 h prije ili 4-6 h nakon primjene smola potencijalno bi smanjilo interakciju.

Citotoksične tvari

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

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurare.

Ciklosporin

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

Alkohol, barbiturati ili narkotici

Istodobna primjena tiazidnih diuretika s tvarima koje imaju učinak snižavanja krvnog pritiska (npr.

smanjenjem aktivnosti simpatičkog središnjeg živčanog sustava ili izravnim vazodilatacijskim djelovanjem) mogla bi potaknuti ortostatsku hipotenziju.

Metildopa

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

Jodna kontrastna sredstva

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Valsartan

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

Na temelju epidemioloških dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene AIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-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 AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

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

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

Dojenčad majki koje su uzimale AIIRA-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 prelazi placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida njegova primjena tokom drugog i trećeg tromjesečja može ugroziti fetoplacentnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Dojenje

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Neželjeni efekti

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, kao i laboratorijski nalazi, koji su se češće javljali uz valsartan plus hidroklorotiazid nego placebo, te nuspojave koje su zabilježene u pojedinačnim izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su ispod prema klasifikaciji organskih sustava. Tokom liječenja valsartanom/hidroklorotiazidom mogu se javiti nuspojave za koje je poznato da se javljaju sa svakom komponentom odvojeno, ali koje nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima.

Reakcije Nuspojave

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 (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Tablica 1. Učestalost nuspojave sa valsartanom/hidroklorotiazidom

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	
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 dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	Kašalj
Nepoznato	Nekardiogeni edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo rijetko	Proljev
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često	Mijalgija
Vrlo rijetko	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Oštećena funkcija bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Umor
Pretrage	
Nepoznato	Povišenje vrijednosti mokraćne kiseline u serumu, povišenje vrijednosti bilirubina i kreatinina u serumu, Hipokalijemija, Hiponatrijemija, povišenje vrijednosti dušika iz Uree u Krvi, Neutropenija

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave koje su ranije zabilježene sa jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave Artenexa, iako one nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima niti nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2. Učestalost nuspojava s valsartanom

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
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 sustava	
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 sustava	
Nepoznato	Zatajenje bubrega

Tablica 3. Učestalost nuspojava sa hidroklorotiazidom

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

Benigne, maligne i neodređene neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	

Rijetko	Trombocitopenija, ponekad s purpurom
Vrlo rijetko	Agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži
Nepoznato	Aplastična anemija
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko	Reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Hipokalijemija, povišenje lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)
Često	Hiponatremija, hipomagnezija, hiperuricemija
Rijetko	Hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja
Vrlo rijetko	Hipokloremijska alkalozia
Psihijatrijski poremećaji	
Rijetko	Depresija, poremećaji sna
Poremećaji živčanog sustava	
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 dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko	Respiratorni distress uključujući pneumonitis i edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Rijetko	Konstipacija, probavna nelagoda, proljev
Vrlo rijetko	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	

Rijetko	Intrahepatička kolestaza ili žutica
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Pireksija, astenija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićni spazam
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Impotencija

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski kožni rak: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja primijećena je kumulativna povezanost ovisna o dozi između hidroklorotiazida i NMSC (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

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 koristi/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: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predoziranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Uz to, sljedeći znakovi i simptomi mogu se javiti zbog predoziranja

hidroklorotiazidnom komponentom: mučnina, pospanost, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim aritmijama i grčevima mišića.

Liječenje

Terapijske mjere ovise o vremenu uzimanje hrane te o vrsti i težini simptoma, pri čemu je najvažnije stabilizirati stanje cirkulacije.

Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba smjestiti u ležeći položaj i treba brzo primijeniti dodatak soli i volumena.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: antagonisti angiotenzina II i diuretici, valsartan i diuretici; ATK oznaka: C09D A03.

Valsartan/hidroklorotiazid

Artenex 160/12.5 mg i 160/25 mg Samo tablete:

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju kod bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 12,5 mg hidroklorotiazida primijećena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska s kombinacijom 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (12,4/7.5 mmHg) u odnosu s 25 mg hidroklorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (krvni pritisak <140/90 mmHg ili sistolički krvni pritisak \geq 20 mmHg ili smanjenje dijastoličkog krvnog pritiska \geq 10 mmHg) s valsartanom / hidroklorotiazidom 160/12,5 mg (50%) u odnosu s 25 mg hidroklorotiazidom (25%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolirani s 160 mg valsartana, primijećeno je značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska sa kombinacijom 160/25 mg valsartana / hidroklorotiazida (14,6 / 11,9 mmHg) i valsartan / hidroklorotiazid 160 / 12,5 mg (12,4 / 10,4 mmHg) u odnosu s 160 mg valsartana (8,7 / 8,8 mmHg). Razlika u smanjenju krvnog pritiska između doza 160/25 mg i 160 / 12,5 mg također je dostigla statističku vrijednost. Pored toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje \geq 10 mmHg) s valsartanom / hidroklorotiazidom 160/25 mg (68%) i 160 / 12,5 mg (62%) u odnosu s 160 mg valsartana (49 %).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana / hidroklorotiazida sa njihovim komponentama primijećeno je značajno veće prosječno snižavanje sistolnog / dijastoličkog krvnog pritiska s kombinacijom valsartana / hidroklorotiazida 160 / 12,5 mg (17,8 / 13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5 / 15,3 mmHg) u odnosu na placebo (1,9 / 4,1 mmHg) i odgovarajuće monoterapije, tj. Hidroklorotiazid 12,5 mg (7,3 / 7,2 mmHg), hidroklorotiazid 25 mg (12,7 / 9,3 mmHg) i 160 mg valsartana (12,1 / 9,4 mmHg). Pored toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje \geq 10 mmHg) valsartan / hidroklorotiazid 160/25 mg (81%) i valsartan / hidroklorotiazid 160 / 12,5 mg (76%) u odnosu s placebom (29%) i monoterapija, odnosno hidroklorotiazid 12,5 mg (41%), hidroklorotiazid 25 mg (54%) i valsartan 160 mg (59%).

Artenex 80/12.5 mg i 160/12.5 mg i 160/25 mg Samo tablete:

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidroklorotiazidom javljala su se sniženja kalija u serumu ovisna o dozi. Sniženje kalija u serumu se češće javljalo kod bolesnika kojima je davano 25 mg hidroklorotiazida, nego kod onih kojima je davano 12,5 mg hidroklorotiazida. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidroklorotiazidom je učinak hidroklorotiazida na sniženje kalija bio umanjen učinkom valsartana na štednju kalija.

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

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

Valsartan

Valsartan je specifičan antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora, djelotvoran pri oralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT₁, odgovornu za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi, nakon blokade AT₁ receptora valsartanom, mogu stimulirati neblokirani AT₂ receptor, što, čini se, djeluje kao protuteža učincima AT₁ receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptor te ima znatno veći afinitet za AT₁ receptor (oko 20.000 puta) nego za AT₂ receptor. Valsartan se ne veže niti blokira ostale hormonske receptore ni ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji pretvara Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, niti ne pojačava djelovanje bradikinina ni supstancije P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE-inhibitorom, 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 u kojem su sudjelovali bolesnici s anamnezom suhog kašlja tokom terapije ACE-inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACE-inhibitorom (P <0,05).

Primjena valsartana kod bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog pritiska, bez utjecaja na frekvenciju pulsa. Kod većine bolesnika antihipertenzivno djelovanje počinje unutar dva sata nakon primjene pojedinačne oralne doze, a maksimalno se sniženje krvnog pritiska postiže unutar 4-6 sati. Antihipertenzivno djelovanje traje preko 24 sata nakon uzete doze. Pri ponavljanoj doziranju, maksimalno se sniženje krvnog pritiska pri bilo kojoj dozi općenito postiže unutar 2-4 sedmice te se održava pri dugotrajnoj terapiji. U kombinaciji s hidroklorotiazidom postiže se dodatno značajno sniženje krvnog pritiska.

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

Kod hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina mokraćom. Klinička studija MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) procjenjivala je smanjenje izlučivanje albumina mokraćom uzrokovano valsartanom (80- 160 mg/jednom dnevno) u odnosu s amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) u 332 dijabetičara tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ili povišenim krvnim pritiskom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi <120 µmol/l). U 24. sedmici izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno (p <0,001) za 42% (- 24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom te otprilike 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog pritiska u obje skupine.

Klinička studija Diovan Reducion of Proteinuria (DROP) dodatno je ispitivala učinkovitost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina mokraćom kod 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni pritisak=150/88 mmHg) sa šećernom bolešću tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102 µg/min; 20-700 µg/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu = 80 µmol/l). Bolesnici su 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 kod hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

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

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s 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 ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati 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 kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidroklorotiazid

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

Nemelanomski rak kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, primjećena je kumulativna zavisna doza između hidroklorotiazida i NMSC. Jedno ispitivanje je obuhvatilo populaciju od 71,533 slučajeva BCC i 8,629 slučajeva SCC-a koji su odgovarali 1.430.833, odnosno 172.462 populacijske kontrole. Visoka upotreba hidroklorotiazida (≥ 50.000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim Odnosom koeficijena od 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) za BCC i 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) za SCC. Primjećen je jasan odnos kumulativni odnos doza-odgovor i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje je pokazalo moguću povezanost između raka usne (SCC) i izloženosti hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usne su uspoređena sa 63,067 populacijskih kontrola, koristeći strategiju uzorkovanja rizika. Kumulativni odnos doza-odgovor je pokazan sa prilagođenom OR 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) koji se povećava na OR 3.9 (3.0-4.9) za visoku upotrebu (~ 25.000 mg) i OR 7.7 (5.7-10.5) za najveću kumulativnu dozu (~ 100.000 mg) (vidite i odeljak 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska raspoloživost hidroklorotiazida smanjuje se za oko 30% kada se primjenjuje zajedno s valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utječe značajno zajednička primjena s hidroklorotiazidom. Ova primjećena interakcija ne utječe na primjenu kombinacije valsartana i hidroklorotiazida, budući da su

kontrolirana klinička ispitivanja pokazala jasan antihipertenzivni učinak, koji je veći od učinka koji se postiže odvojenom primjenom pojedinačnih djelatnih tvari ili placeba.

Valsartan

Apsorpcija

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

Raspodjela

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

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

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

Raspodjela

Prividni volumen raspodjele iznosi 4-8 l/kg.

Cirkulirajući hidroklorotiazid se veže na bjelancevine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin.

Hidroklorotiazid se također nakuplja u eritrocitima s razinom od otprilike 3 puta od razine u plazmi.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Starije osobe

Sustavna izloženost valsartanu bila je kod nekih starijih ispitanika nešto viša nego kod mladih; međutim nema nikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i kod zdravih i kod hipertenzivnih starijih bolesnika u odnosu sa mladim zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje bubrega

Pri preporučenoj dozi Artenexa nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30-70 ml/min.

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

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

Oštećenje jetre

U ispitivanju farmakokinetike kod bolesnika sa blagim (n=6) do umjerenim (n=5) poremećajem funkcije jetre, izloženost valsartanu se otprilike dvostruko povećala, u odnosu sa zdravim dobrovoljcima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Ne postoje podaci o primjeni valsartana kod bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Jetrena bolest ne utječe značajno na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Pretpostavlja se da su promjene nastale primjenom kombinacije u ispitivanjima kronične toksičnosti najvjerojatnije izazvane valsartanskom komponentom. Ciljni organ za ispitivanje toksičnosti bio je bubreg, a reakcija je bila jače izražena kod majmuna nego pacova. Kombinacija je dovela do oštećenja bubrega (nefropatija s tubularnom bazofilijom, porasti uree u plazmi, kreatinina u plazmi i kalija u serumu, povećanja volumena mokraće i elektrolita u mokraći uz dozu od 30 mg/kg/d valsartana + 9 mg/kg/d hidroklorotiazida u štakora i 10 + 3 mg/kg/d u primata) vjerojatno zbog izmijenjene bubrežne hemodinamike. Te doze kod pacova su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida kod ljudi temeljeno na mg/m². Te doze kod majmuna su 0,3 i 1,2 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida kod ljudi temeljeno na mg/m². (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg.)

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

Kod majmuna je primjećeno 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 pacova te od 30 + 9 mg/kg/d kod majmuna). Te doze kod majmuna su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida kod ljudi temeljeno na mg/m². Te doze kod pacova su 18 i 73 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida kod ljudi temeljeno na mg/m². (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg.)

Izgleda da se gore navedeni učinci mogu pripisati farmakološkim učincima visokih doza valsartana (blokada angiotenzin II-inducirane inhibicije oslobađanja renina, uz stimulaciju stanica koje stvaraju renin),

a također se javljaju i s ACE-inhibitorima. Izgleda da ovi nalazi nisu značajni za primjenu terapijskih doza valsartana kod ljudi.

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

Kod pacova 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 kod pacova (600 mg/kg/dan) su otprilike 18 puta veće od najveće preporučene doze kod ljudi temeljeno na mg/m² (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg). Slični nalazi su primijećeni s valsartanom/hidroklorotiazidom kod pacova i zečeva. U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja (segment II) s valsartanom/hidroklorotiazidom kod pacova i zečeva nije bilo dokaza teratogenosti; primijećena je, međutim, fetotoksičnost povezana s toksičnošću za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Silicijev dioksid, koloidni
Krospovidon
Magnezijev stearat.

Ovojnica:

Polivinil alkohol
Polietilen glikol
Talk
Titanijev dioksid (E 171)
Željezov oksid, žuti (E 172)
Željezov oksid, crveni (E 172)
FD&C Yellow# 6/ Sunset Yellow FCF aluminum lake boja

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok trajanja lijeka

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

28 tableta (2 PVC/PE/PVDC/Al blistera sa po 14 tableta) u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.
Veysel Karani Mah. Colakoglu Sok. No:10,
34885 Sancaktepe-Istanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka:

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.
3. Organize Sanayi Bölgesi Kuddusi Cad. 23. Sok. No:1
Selçuklu / Konya, Turkey

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet:

„TUZLA-FARM“ d.o.o. Tuzla
Rudarska 71, 75 000 Tuzla
Bosna i Hercegovina

Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet

04-07.3-1-4209/19 od 28.09.2020.