

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valsacor H 80 80 mg/12,5 mg comprimate filmate

Valsacor H 160 160 mg/12,5 mg comprimate filmate

Valsacor HD 160 160 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Valsacor H 80 80 mg/12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 80 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Valsacor H 160 160 mg/12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Valsacor HD 160 160 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	80 mg/12,5 comprimate filmate	160 mg/12,5 mg comprimate filmate	160 mg/25 mg comprimate filmate
lactoză	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

80 mg/12,5 mg: comprimate filmate de culoare roz, ovale, biconvexe.

160 mg/12,5 mg: comprimate filmate de culoare roșie-brun, ovale, biconvexe.

160 mg/25 mg: comprimate filmate de culoare brun deschis, ovale, biconvexe.

4. DATE CLINICE

4.1 INDICAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 - asociere în doze fixe sunt indicate la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat prin monoterapie cu valsartan sau hidroclorotiazidă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Valsacor H 80 80 mg/12,5 mg este de un comprimat filmat o dată pe zi.

Doza recomandată de Valsacor H 160 160 mg/12,5 mg este de un comprimat filmat o dată pe zi.

Doza recomandată de Valsacor HD 160 160 mg/25 mg este de un comprimat filmat o dată pe zi.

Este recomandată ajustarea dozelor componentelor individuale. În fiecare caz, trebuie efectuată creșterea dozelor fiecărui component individual, pentru reducerea riscului de hipotensiune arterială și al altor reacții adverse.

Dacă apare necesitatea clinică, poate fi luată în considerare trecerea de la monoterapie la tratamentul cu asociere în doze fixe la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu valsartan sau hidroclorotiazidă, cu condiția respectării dozei recomandate ca urmare a ajustării componentelor individuale.

După inițierea tratamentului, este necesară evaluarea răspunsului clinic la Valsacor H 80, Valsacor H 160, Valsacor HD 160 și, dacă tensiunea arterială nu este în continuare controlată, doza poate fi crescută prin creșterea dozei fiecărei componente până la doza maximă de 320 mg/25 mg valsartan/hidroclorotiazidă.

Efectul antihipertensiv devine evident în cursul primelor 2 săptămâni de tratament.

La cei mai mulți dintre pacienți, efectele maxime se observă după 4 săptămâni de tratament. Totuși, la unii pacienți poate fi nevoie de o perioadă de 4-8 săptămâni de tratament. Acest fapt trebuie luat în considerare în timpul ajustării dozelor.

Mod de administrare

Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 pot fi administrate cu sau fără alimente și trebuie administrate cu apă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata filtrării glomerulare (RFG) ≥ 30 ml/min). Datorită prezenței hidroclorotiazidei, Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min) și anuria (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg (vezi pct. 4.4). La pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei de hidroclorotiazidă. Datorită prezenței valsartanului, Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, sau la cei cu ciroză hepatică și colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2)

Pacienții vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei

Copii și adolescenți

Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, alți derivați de sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrul doi și trei de sarcină (pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), anurie.
- Hipokaliemie refractară la tratament, hiponatremie, hipercalcemie și hiperuricemie simptomatică.

- Administrarea concomitentă a Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări hidroelectrolitice

Valsartan

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, înlocuitori de sare ce conțin potasiu sau alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de potasiu (heparină, etc.). Dacă este necesar, se recomandă monitorizarea potasemiei.

Hidroclorotiazidă

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, a fost raportată hipokaliemie. Se recomandă monitorizarea frecventă a potasemiei. Tratamentul cu diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă a fost asociat cu hiponatremie și alcaloză hipocloremică. Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate determina hipomagnezie. Excreția calciului este scăzută de diureticele tiazidice. Aceasta poate determina hipercalcemie. Similar tuturor pacienților care fac tratament diuretic, trebuie determinată electrolitemia, la intervale adecvate.

Pacienți cu depleție de sodiu și/sau depleție volemică

Pacienți în tratament cu diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, trebuie monitorizați pentru semne clinice de depleție hidro-electrolitică.

În cazuri rare, după inițierea tratamentului cu valsartan și hidroclorotiazidă la pacienții cu depleție severă de sodiu și/sau volemică, cum sunt cei care utilizează doze mari de diuretice, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Înainte de inițierea tratamentului cu valsartan și hidroclorotiazidă, trebuie corectate depleția de sodiu și/sau depleția volemică.

Pacienți cu insuficiență cardiacă cronică severă sau alte boli cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienți la care funcția renală depinde de activitatea sistemului renină- angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și, în cazuri rare, cu insuficiență renală acută și/sau deces. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau status post- infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna și evaluarea funcției renale. Nu a fost stabilită eficacitatea utilizării asocierii valsartan și hidroclorotiazidă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă.

Întrucât determină inhibiția sistemului renină-angiotensină-aldosteron, asocierea valsartan și hidroclorotiazidă poate fi asociată cu afectarea funcției renale. Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 nu trebuie utilizate la acești pacienți.

Stenoza arterei renale

Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 nu trebuie utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală a arterelor renale sau stenoza arterei renale pe rinichi unic, deoarece poate crește uremia și creatininemia.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160, deoarece sistemul lor renină-angiotensină nu este activat.

Stenoza valvei aortice și mitrale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

La fel ca în cazul tuturor vasodilatoarelor, la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CHO), se recomandă precauție specială.

Insuficiență renală

La pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 30 ml/min nu este necesară ajustarea dozajului (vezi pct. 4.2). În cazul utilizării Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei, creatininemiei și a nivelelor acidului uric.

Transplant renal

În prezent nu există date asupra siguranței utilizării Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 la pacienții cu transplant renal recent.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2). Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, întrucât modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică.

Istoric de angioedem

La pacienții tratați cu valsartan a fost raportat angioedem, inclusiv cu edem laringian și glotic, care a determinat obstrucție a căilor respiratorii și/sau edem al feței, buzelor, faringelui și/sau limbii; unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la utilizarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ECA. Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 trebuie întrerupte imediat la pacienții care dezvoltă angioedem și nu mai trebuie reutilizate (vezi pct. 4.8).

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot exacerba sau activa lupusul eritematos sistemic.

Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot modifica toleranța la glucoză și crește nivelul seric de colesterol, trigliceride și acid uric. La pacienții cu diabet zaharat, pot fi necesare ajustări ale tratamentului cu insulină sau antidiabetice orale.

Tiazidele pot scădea excreția urinară a calciului și o creștere intermitentă și ușoară a calcemiei, în absența unei tulburări cunoscute a metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unei hiperparatiroidii preexistente. Înaintea efectuării testelor funcției paratiroidiene, tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apare o reacție de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă este necesară reluarea tratamentului diuretic, se recomandă protejarea zonelor cutanate expuse razelor solare sau la radiație UV artificială.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAII) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu

ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Generalități

Se recomandă precauție în cazul pacienților care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Apariția reacțiilor de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă este mai probabilă la pacienții cu alergii și astm bronșic.

Cancer de piele non-melanom

Un risc crescut de cancer de piele non-melanom (CPNM) [carcinom cu celule bazale (CCB) și carcinom cu celule scuamoase (CCS)] a fost observat la expunerea la doza cumulativă crescândă de hidroclorotiazidă (HCTZ), în două studii epidemiologice în baza Registrului Național Danez al Cancerului. Acțiunea de fotosensibilizare a HCTZ ar putea acționa ca un posibil mecanism pentru CPNM.

Pacienții care administrează HCTZ trebuie informați cu privire la riscul de CPNM și trebuie sfătuiți să-și verifice regulat pielea cu privire la orice leziuni noi și să raporteze prompt orice leziuni cutanate suspecte. Măsuri preventive posibile, cum ar fi expunerea limitată la lumina soarelui și razele UV și, în caz de expunere, o protecție adecvată, trebuie recomandată pacienților pentru a reduce la minimum riscul de cancer de piele.

Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate prompt, inclusiv examinarea histologică a biopsiilor. De asemenea, poate fi necesar reevaluarea utilizării HCTZ la pacienții care au prezentat anterior CPNM (a se vedea, de asemenea, Secțiunea 4.8 Efecte nedorite).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamida sau derivate de medicamente sulfonamide pot provoca o reacție idiosincronică rezultând în efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis.

Simptomele includ un debut acut, cu scăderea acuității vizuale sau durere oculară, care apar de obicei la interval de ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Netratat, glaucomul acut cu unghi închis poate duce la pierderea permanentă a vederii.

Prima măsură terapeutică este întreruperea cât mai rapide posibil a administrării medicamentului. Dacă tensiunea oculară nu poate fi controlată, poate fi luat în considerare un tratament medical sau chirurgical prompt. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric al utilizării sulfonamidelor sau alergii la penicilină.

Blocarea dublă a sistemului renină -angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă, au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemul pulmonar se dezvoltă de obicei în câteva minute până la câteva ore după administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 trebuie

retras și administrat tratamentul adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienții care au prezentat anterior ARDS după administrarea de hidroclorotiazidă.

Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de valsartan și hidroclorotiazidă

Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiu

În timpul utilizării concomitente de litiu și inhibitori ECA și tiazide, inclusiv hidroclorotiazidă, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și creșteri ale toxicității acestuia. Datorită lipsei datelor asupra utilizării concomitente de valsartan și litiu, această asociere nu este recomandată. În cazul în care asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a nivelelor concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Utilizare concomitentă ce necesită precauție

Alte antihipertensive

Asocierea valsartan și hidroclorotiazidă poate determina creșterea efectelor altor antihipertensive, de exemplu, guanetidină, metildopa, vasodilatatoare, inhibitori ai ECA, blocante ale receptorului angiotensinei (BRA), beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu și inhibitori direcți ai reninei (IDR).

Amine presoare (de exemplu, noradrenalină, adrenalină)

Posibil răspuns scăzut la amine presoare. Semnificația clinică a acestui efect este incert, dar nu exclude utilizarea acestora.

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g pe zi) și AINS neselective.

Administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate duce la atenuarea efectului antihipertensiv al asocierii antagoniștilor receptorilor de angiotensină II și hidroclorotiazidă. Mai mult, utilizarea concomitentă de Valsacor H 80, Valsacor H 160, Valsacor HD 160 și AINS poate duce la creșterea riscului de agravare a funcției renale și la creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

De aceea, se recomandă monitorizarea funcției renale la inițierea tratamentului, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Interacțiuni legate de valsartan

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Utilizare concomitentă nerecomandată

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare ce conțin potasiu, care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu.

Dacă este necesară utilizarea concomitentă de valsartan și medicamente care afectează concentrațiile plasmatice ale potasiului, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Transportori

Datele *in vitro* indică faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1/OATP1B3 și transportorului de eflux hepatic MRP2.

Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Administrarea concomitentă de inhibitori ai transportorului de captare hepatică (de exemplu rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux hepatic (de exemplu, ritonavir) poate crește expunerea sistemică la valsartan. La inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu astfel de medicamente este necesară precauție adecvată.

Fără interacțiuni

În studiile de interacțiune medicamentoasă cu valsartan, nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic cu următoarele medicamente: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxină, atenolol, indometacină, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

Digoxina și indometacina ar putea interacționa cu hidroclorotiazida din componența Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 (vezi Interacțiuni legate de hidroclorotiazidă).

Interacțiuni legate de hidroclorotiazidă

Utilizare concomitentă care necesită precauție

Medicamente care afectează nivelul seric de potasiu

Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate crește la utilizarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, acid salicilic și derivate ale acestuia.

Dacă aceste medicamente trebuie prescrise în timpul tratamentului cu asocierea hidroclorotiazidă-valsartan, se recomandă monitorizarea potasemiei (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot determina torsada vârfurilor

Datorită riscului de hipokaliemie, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție în asociere cu medicamente care pot determina torsada vârfurilor, în special antiaritmice de clasa Ia și antiaritmice de clasa III, precum și unele antipsihotice.

Medicamente care afectează nivelul seric de sodiu

Efectul hiponatremic al diureticelor poate crește prin administrarea concomitentă a unor medicamente, cum sunt antidepressive, antipsihotice, antiepileptice, etc. Se recomandă precauție la administrarea pe termen lung a acestor medicamente.

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagnezemia induse de tiazide pot apărea ca reacții adverse care favorizează debutul aritmiilor induse de digitalice (vezi pct. 4.4).

Săruri de calciu și vitamină D

Administrare diureticelor tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, cu vitamină D sau săruri de calciu poate crește riscul hipercalcemiei. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice și sărurilor de calciu poate determina hipercalcemie la pacienții cu risc hipercalcemic (de exemplu, în caz de hiperparatiroidism, tumori maligne sau stări clinice mediate de vitamina D) prin creșterea reabsorbției tubulare de calciu.

Antidiabetice orale și insulină

Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză, de aceea poate fi necesară ajustarea dozelor de antidiabetic.

Metformina trebuie utilizată cu precauție, datorită riscului acidozei lactice prin insuficiența renală determinată de hidroclorotiazidă.

Beta-blocante și diazoxid

Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, cu beta- blocante poate crește riscul hiperglicemiei. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, pot crește efectul hiperglicemic al diazoxidului.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfinpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate crește nivelele concentrației plasmatice ale acidului uric. Astfel, poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică Biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic poate fi crescută de anticolinergice (de exemplu, atropină, biperiden), aparent prin scăderea motilității gastrointestinale și a vitezei de golire gastrică.

În schimb, se anticipează că medicamentele prokinetice, cum este cisaprida, pot reduce biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.

Amantadină

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazidă, pot crește riscul reacțiilor adverse determinate de amantadină.

Rășini schimbătoare de ioni

Absorbția diureticelor tiazidice, inclusive hidroclorotiazidă, este scăzută de colestiramină și colestipol.

Acest lucru ar putea duce la efecte sub-terapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, spațierea dozelor de hidroclorotiazidă și rășină, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu cel puțin 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea de rășină, ar putea reduce interacțiunea.

Citotoxice

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazidă, pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu, ciclofosamidă, metotrexat) și potențază efectele lor mielodepresive.

Relaxante musculare nedepolarizante (de exemplu, tubocurarină)

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazidă, potențază acțiunea relaxantelor musculaturii striate, cum sunt derivații de curara.

Ciclosporină

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și al complicațiilor de tip gutos.

Alcool etilic, barbiturice sau narcotice

Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice și substanțe care prezintă și efect de reducere a tensiunii arteriale (de exemplu, prin reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau prin vasodilatație directă) poate potența hipotensiunea ortostatică.

Metildopa

La pacienții în tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au existat rapoarte izolate de anemie hemolitică.

Substanțe iodate de contrast

În cazul deshidratării induse de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special la administrare de doze mari de substanțe iodate de contrast. Înaintea administrării acestora, pacienții trebuie rehidratați.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II (ARAI) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă

Există date limitate asupra utilizării hidroclorotiazidei în sarcină, în special în primul trimestru. Datele obținute din studiile cu animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida trece bariera placentară. Datorită mecanismului de acțiune farmacologică al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate afecta circulația feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolic și trombocitopenia.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea valsartanului în timpul alăptării. Hidroclorotiazida este excretată în laptele matern. De aceea, nu se recomandă utilizarea Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160 în timpul alăptării. Este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii despre efectele asocierii valsartan/hidroclorotiazidă asupra capacității de a conduce vehicule. În cazul conducerii vehiculelor și a folosirii utilajelor, trebuie să se țină cont de posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau fatigabilității.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și prin investigațiile de laborator au fost mai frecvente în cazul asocierii valsartan și hidroclorotiazidă decât în cazul placebo, iar rapoartele din perioada de după punere pe piață sunt prezentate mai jos în funcție de sistemul de clase de organe. Reacțiile adverse cunoscute pentru componentele individuale ale asocierii, care nu au apărut în timpul studiilor clinice, pot apărea în timpul tratamentului cu valsartan/hidroclorotiazidă.

Reacțiile adverse se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (pentru care nu există date disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 1. Frecvența reacțiilor adverse cu valsartan/hidroclorotiazidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte rare	Amețeli
Mai puțin frecvente	Parestezii
Frecvență necunoscută	Sincopă
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Tuse
Frecvență necunoscută	Edem pulmonar necardiogen
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte rare	Diaree
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Mialgie
Foarte rare	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvență necunoscută	Alterarea funcției renale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	
Frecvență necunoscută	Creșterea concentrațiilor plasmatice de acid uric, bilirubină și creatinină, hipokaliemie, hiponatremie, uremie, neutropenie

Informații adiționale referitoare la componentele individuale

Reacțiile adverse raportate anterior cu una dintre componentele individuale precum și cu combinație de valsartan și hidroclorotiazidă, pot fi potențiale reacții adverse, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în timpul perioadei de după punerea pe piață.

Tabel 2. Frecvența reacțiilor adverse la valsartan

Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvență necunoscută	Scăderea hemoglobinemiei, scăderea hematocritului, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvență necunoscută	Alte reacții de hipersensibilitate/alergice, incluzând boala serului
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvență necunoscută	Creșterea potasemiei, hiponatremie
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări vasculare	
Frecvență necunoscută	Vasculită
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvență necunoscută	Creșterea concentrației enzimelor hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvență necunoscută	Angioedem, dermatită buloasă, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvență necunoscută	Insuficiență renală Insuficiență renală

Tabel 3. Frecvența reacțiilor adverse la hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este prescrisă de mulți ani, frecvent în doze mai mari decât în Valsacor H 80, Valsacor H 160 și Valsacor HD 160. La pacienții tratați în monoterapie cu diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă au fost raportate următoarele reacții adverse:

Neoplasme Benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	
Frecvență necunoscută	Cancer de piele non-melanom (carcinom celular bazal și carcinom cu celule scuamoase) ¹
Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Trombocitopenie, uneori însoțită de purpură
Foarte rare	Agranulocitoză, leucopenie, anemie hemolitică, insuficiență medulară osoasă
Frecvență necunoscută	Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Hipokaliemie, hiperlipidemie (în special la doze mai mari)
Frecvente	Hiponatremie, hipomagnezemie, hiperuricemie
Rare	Hipercalcemie, hiperglicemie, glicozurie și agravarea stării metabolice indusă de diabetul zaharat
Foarte rare	Alcaloză hipocloremică

Tulburări psihice	
Rare	Depresie, tulburări ale somnului
Tulburări ale sistemului nervos	
Rare	Cefalee, amețeli, paretezii
Tulburări oculare	
Rare	Tulburări ale vederii
Frecvență necunoscută	Glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
Tulburări cardiace	
Rare	Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte rare	Detresă respiratorie, incluzând pneumonie și edem pulmonar, sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Pierderea apetitului alimentar, forme ușoare de greață și vărsături
Rare	Constipație, disconfort gastrointestinal, diaree
Foarte rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Rare	Colestază intrahepatică și icter
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvență necunoscută	Disfuncție renală, insuficiență renală acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Urticarie și alte forme de erupție cutanată tranzitorie
Rare	Fotosensibilitate
Foarte rare	Vasculită necrozantă și epidermoliză toxică necrotică, reacții asemănătoare lupusului cutanat eritematos, reactivarea unui lupus cutanat eritematos
Frecvență necunoscută	Eritem polimorf
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvență necunoscută	Pirexie, astenie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvență necunoscută	Spasm muscular
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Impotență

¹ Cancer de piele non melanom (CPNM): Pe baza datelor disponibile din studii epidemiologice, a fost observată asocierea, dependentă de doză cumulativă între HCTZ și CPNM. (vezi și secțiunile 4.4 Avertismente și precauții speciale și 5.1 Proprietăți farmacodinamice)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu valsartan poate determina hipotensiune arterială marcată, care poate induce scăderea nivelului conștienței, colaps circulator și/sau șoc. Adicional, datorită supradozării hidroclorotiazidei, pot apărea următoarele semne și simptome:

greață, somnolență, hipovolemie și tulburări electrolitice asociate cu aritmii cardiace și spasme musculare.

Tratament

Măsurile terapeutice depind de perioada care a trecut de la ingestie și tipul și severitatea simptomelor, stabilizarea circulatorie fiind de importanță majoră.

În caz de hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și trebuie efectuată corecția rapidă a volumului circulator.

Valsartanul nu este eliminat prin hemodializă, datorită legării puternice de proteinele plasmatice, în timp ce hidroclorotiazida este eliminată prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II și diuretice, codul ATC: C09DA03.

Valsartan/hidroclorotiazidă

Doar doza 80 mg/12,5 mg

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat activ cu pacienți cu hipertensiune arterială insuficient controlată cu hidroclorotiazidă 12,5 mg, a fost observată o reducere medie semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice/diastolice în cazul utilizării asocierii valsartan /hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg), comparativ cu hidroclorotiazidă 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) și hidroclorotiazidă 25 mg (6,8/5,7 mmHg). În plus, s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți care au răspuns la tratament (TA diastolică <90 mmHg sau reducere ≥ 10 mmHg) la grupa de tratament cu valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (60%), comparativ cu pacienții tratați cu hidroclorotiazidă 12,5 mg (25%) și hidroclorotiazidă 25 mg (27%).

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat activ cu pacienți cu hipertensiune arterială insuficient controlată cu valsartan 80 mg, a fost observată o reducere medie semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice/diastolice în cazul utilizării asocierii valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) comparativ cu valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) și valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). În plus, s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți care au răspuns la tratament (TA diastolică <90 mmHg sau reducere ≥ 10 mmHg) la grupa de tratament cu valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (51%) comparativ cu valsartan 80 mg (36%) și valsartan 160 mg (37%).

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, cu design factorial, care a comparat diverse doze în asocieri de valsartan/hidroclorotiazidă cu componentele individuale ale asocierii administrate în monoterapie, a fost observată o reducere medie semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice/diastolice în cazul utilizării asocierii valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) comparativ cu grupul placebo (1,9/4,1 mmHg) și hidroclorotiazidă 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) și valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). În plus, s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți care au răspuns la tratament (TA diastolică <90 mmHg sau reducere ≥ 10 mmHg) la grupa de tratament cu valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (64%) comparativ cu grupa placebo (29%) și grupa pacienților tratați cu hidroclorotiazidă (41%).

Doar pentru dozele 160 mg/12,5 mg and 160 mg/25 mg

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat activ cu pacienți cu hipertensiune arterială insuficient controlată cu hidroclorotiazidă 12,5 mg, a fost observată o reducere medie semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice/diastolice în cazul utilizării asocierii valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) comparativ cu hidroclorotiazidă 25 mg (5,6/2,1 mmHg). În plus, s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți care au răspuns la tratament (TA <140/90 mmHg sau scădere a TA sistolice ≥ 20 mmHg sau scădere a TA diastolice ≥ 10 mmHg) la grupa de tratament cu valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (50%) comparativ cu grupa pacienților tratați cu hidroclorotiazidă 25 mg (25%).

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat activ cu pacienți cu hipertensiune arterială insuficient controlată cu valsartan 160 mg, a fost observată o reducere medie semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice/diastolice în cazul utilizării asocierii valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) și valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) comparativ cu valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Diferența în scăderea TA corespunzătoare asocierilor 160/25 mg și 160/12,5 mg a fost, de asemenea, semnificativă statistic. În plus, s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți care au răspuns la tratament (TA diastolică <90 mmHg sau scădere ≥ 10 mmHg) la grupele de tratament cu valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (68%) și 160/12,5 mg (62%), comparativ cu pacienții tratați cu valsartan 160 mg (49%).

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, cu design factorial, care a comparat diverse doze în asocieri de valsartan/hidroclorotiazidă cu componentele individuale ale asocierii administrate în monoterapie, a fost observată o reducere medie semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice/diastolice în cazul utilizării asocierii valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) și 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) comparativ cu grupa pacienților tratați cu placebo (1,9/4,1 mmHg) și substanțele administrate în monoterapie, respectiv hidroclorotiazidă 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazidă 25 mg (12,7/9,3 mmHg) și valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). În plus, s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți care au răspuns la tratament (TA diastolică <90 mmHg sau scădere ≥ 10 mmHg) la grupele de tratament cu valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (81%) și valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (76%), comparativ cu pacienții tratați cu placebo (29%) și substanțele administrate în monoterapie, respectiv hidroclorotiazidă 12,5 mg (41%), hidroclorotiazidă 25 mg (54%) și valsartan 160 mg (59%).

În studiile clinice controlate cu valsartan și hidroclorotiazidă a apărut hipokaliemia dependentă de doză. Hipokaliemia a apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-au administrat 25 mg hidroclorotiazidă decât la cei cărora li s-au administrat 12,5 mg hidroclorotiazidă. În studiile clinice controlate cu asocierea valsartan/hidroclorotiazidă, efectul hidroclorotiazidei de scădere al potasemiei a fost atenuat de efectul valsartanului de economisire al potasiului.

În prezent nu există date asupra efectului benefic al asocierii valsartan și hidroclorotiazidă asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Datele epidemiologice au arătat că tratamentul pentru perioadă îndelungată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist specific, activ și potent al receptorului angiotensinei II (Ang II) cu administrare orală. Acționează selectiv asupra subtipului de receptor AT₁ care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute ale Ang II, după blocarea receptorului AT₁ prin valsartan, pot stimula receptorii liberi AT₂, care prezintă funcții antagoniste efectelor receptorilor AT₁ asupra vaselor sanguine. Valsartanul nu are nicio activitate parțial agonistă asupra receptorilor AT₁ și prezintă o afinitate mai mare (de

aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT_1 , decât pentru receptorul AT_2 . Valsartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonalți sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub numele de kininaza II, care transformă Ang I în Ang II și degradează bradikinină. Deoarece nu prezintă efect asupra ECA și nu potențează bradikinină sau substanța P, antagoniștii angiotensinei II sunt puțin probabil asociați cu tusea. În studiile clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei uscate a fost semnificativ mai mică ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan, decât la cei tratați cu un inhibitor ECA (2,6%, comparativ cu 7,9%). Într-un studiu clinic la pacienți cu istoric de tuse uscată în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, 19,5% dintre subiecții în tratament cu valsartan și 19,0% dintre cei în tratament cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$).

Administrarea valsartanului la pacienți cu hipertensiune arterială determină reducerea presiunii sanguine, fără modificarea frecvenței pulsului.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei singure doze orale, efectul antihipertensiv apare în decurs de 2 ore, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă peste 24 ore de la administrare. La administrarea unor doze repetate, efectul antihipertensiv este substanțial după două săptămâni, iar reducerea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 2-4 săptămâni și se menține în timpul unui tratament îndelungat. În asociere cu hidroclorotiazida se obține o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiunea arterială de rebound sau alte evenimente adverse clinice. La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, s-a observat că valsartanul a redus excreția urinară de albumină.

Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a evaluat reducerea excreției urinare a albuminei (EUA) cu valsartan (80-160 mg/o dată pe zi) și amlodipină (5-10 mg/o dată pe zi), la 332 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vârstă medie de 58 ani; 265 bărbați) cu microalbuminurie (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipine: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), cu tensiune arterială normală sau crescută și cu funcție renală păstrată (creatininemie $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). După 24 săptămâni de tratament, EUA a fost scăzută ($p < 0,001$) cu 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% ÎI: $-40,4$ până la $-19,1$) în grupul valsartan și cu aproximativ 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% ÎI: $-5,6$ până la $14,9$) în grupul amlodipină, cu toate că viteza de reducere a tensiunii arteriale a fost asemănătoare în ambele grupuri.

Studiul Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) a continuat evaluarea eficacității valsartanului în reducerea EUA la 391 pacienți hipertensivi (TA=150/88 mmHg) cu diabet zaharat tip 2, albuminurie (valoare medie=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) și funcție renală păstrată (creatinemie medie = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Pacienții au fost distribuiți randomizat în trei grupuri de tratament cu 3 doze diferite de valsartan (160, 320 și 640 mg/o dată pe zi), iar durata tratamentului a fost de 30 săptămâni. Obiectivul studiului a fost determinarea dozei optime de valsartan pentru reducerea EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2. După 30 săptămâni, valorile procentuale ale EUA au fost reduse semnificativ cu 36% față de valorile de bază cu valsartan 160 mg (95%ÎI: 22 până la 47%), și cu 44% cu valsartan 320 mg (95%ÎI: 31 până la 54%). Concluzia a fost că valsartanul, în doze de 160-320 mg, a determinat reduceri clinic semnificative ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2.

Două studii extinse, randomizate, controlate ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Hidroclorotiazidă

Locul de acțiune al diureticelor tiazidice este predominant la nivelul tubului contort distal. S-a demonstrat că există o mare afinitate a receptorilor din cortexul renal, ca loc de legare predominant pentru acțiunea diuretică tiazidică, și inhibarea transportului de NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport pentru $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, probabil prin competiția pentru situsul ionului Cl^- , afectând mecanismele de reabsorbție ale electroliților: direct, crescând excreția de sodiu și clorură în cantități aproximativ echivalente și indirect prin această acțiune diuretică reducând volumul plasmatic, cu o creștere consecutivă a activității reninei plasmatice, secreției aldosteronului și pierderii urinare a potasiului și o scădere a concentrației plasmatice a potasiului.

Relația renină-aldosteron este mediată de angiotensina II, astfel încât prin administrarea concomitentă de valsartan pierderea de potasiu este mai puțin pronunțată decât a fost observată în monoterapie cu hidroclorotiazidă.

Cancer de piele non-melanom (CPNM): Pe baza datelor disponibile din studii epidemiologice, a fost observată o asociere dependentă de doza cumulativă între HCTZ și CPNM.

Un studiu a inclus o populație cuprinsă în 71,533 de cazuri de carcinom cu celule bazale (CCB) și de 8,629 cazuri și carcinom cu celule scuamoase (CCS) respectiv corespunzând cu 1,430,833 și 172,462 de cazuri din populația grupelor de control.

Utilizarea HCTZ în doze mari (≥ 50.000 mg cumulativ) a fost asociată cu raportul riscurilor OR (odds ratio) ajustat de 1,29 (IC(interval de încredere) 95%: 1,23-1,35) pentru CCB și 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) pentru CCS. A fost observată o relație clară de răspuns la doză cumulativă atât pentru BCC, cât și pentru CCS. Un alt studiu a arătat o posibilă asociere între cancerul de buze (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 cazuri de cancer de buze au fost corelate cu 63.067 cazuri din populația grupelor de control, folosind o strategie de eșantionare stabilită pentru riscuri. S-a demonstrat o

relație doză cumulativă-răspuns cu un raport OR (odds ratio) ajustat 2.1 (IC (confidence interval) 95%: 1.7-2.6) crescând până la 3.9 (3.0-4.9) pentru utilizare de doze mari (~ 25.000 mg) și OR 7.7 (5.7-10.5) pentru cele mai mari doze cumulative (~ 100.000 mg). (vezi și pct. 4.4 Avertismente și precauții speciale)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valsartan/hidroclorotiazidă

Biodisponibilitatea sistemică a hidroclorotiazidei este redusă cu aproximativ 30% când se administrează concomitent cu valsartanul. Cinetica valsartanului nu este modificată semnificativ de administrarea concomitentă cu hidroclorotiazidă. Această interacțiune observată nu are nici un impact asupra utilizării în asociere a valsartanului și hidroclorotiazidei, deoarece studiile clinice controlate au demonstrat un efect antihipertensiv cert, mai mare decât cel obținut administrând oricare medicament individual sau placebo.

Valsartan

Absorbție

După administrarea orală a valsartanului, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 2-4 ore. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23%. Alimentele scad expunerea (măsurată prin ASC) la valsartan cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că după 8 ore, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare în cazul administrării cu sau fără alimente. Scăderea ASC nu influențează semnificativ efectul terapeutic, de aceea valsartanul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

La starea de echilibru, volumul de distribuție al valsartanului administrat intravenos este de aproximativ 17 l, ceea ce arată că distribuția în țesuturi nu este importantă. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (94-97 %), mai ales de albuminele serice.

Metabolizare

Valsartanul nu este intens metabolizat, lucru dovedit prin procentul de metaboliți de aproximativ 20%.

În plasmă a fost identificat un hidroximetabolit, la concentrații scăzute (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv farmacologic.

Eliminare

Valsartanul prezintă o cinetică multi-exponențială ($t_{1/2\alpha} < 1$ oră și $t_{1/2\beta}$ de aproximativ 9 ore).

Valsartanul este eliminat în principal prin excreție în fecale (aproximativ 83% din doză) și pe cale renală, în urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemodificată. După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatic al valsartanului este de 6 ore.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei după administrare orală este rapidă (t_{max} aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, are slabă semnificație clinică. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70% după administrare orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg.

Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatică (40–70%), în general albumine plasmatică. Hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite de aproximativ 3 ori concentrația din plasmă.

Eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată predominant sub formă nemodificată. Hidroclorotiazida este eliminată din plasmă într-un timp mediu de înjumătățire prin eliminare de 6 până la 15 ore. După administrarea de doze repetate nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei, iar acumularea este minimă când se administrează o dată pe zi.

Pentru hidroclorotiazidă, mai mult de 95% din doza absorbită este eliminată sub formă nemodificată în urină. Clearance-ul renal se obține prin filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubulului renal.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

S-au observat concentrații plasmatică ale valsartanului ușor mai mari la persoanele în vârstă comparativ cu subiecții tineri, totuși, nu s-a observat că acest lucru prezintă vreo semnificație clinică. Date limitate sugerează reducerea clearance-ului sistemic al hidroclorotiazidei, atât la vârstnicii sănătoși cât și la cei cu hipertensiune arterială, comparativ cu voluntarii tineri sănătoși.

Insuficiență renală

La dozele recomandate de asociere în doză fixă de valsartan și hidroclorotiazidă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu o rată a filtrării glomerulare (RFG) între 30–70 ml/min.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) și la cei dializați nu sunt date disponibile pentru utilizarea combinației fixe valsartan/hidroclorotiazidă. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu poate fi eliminat prin dializă, în timp ce eliminarea hidroclorotiazidei va fi realizată prin dializă.

În prezența insuficienței renale, media concentrațiilor plasmatică maxime și valorile ASC pentru hidroclorotiazidă sunt crescute, iar rata de excreție urinară este redusă. La pacienții cu insuficiența renală ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC pentru hidroclorotiazidă. La pacienții cu insuficiență renală severă a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Într-un studiu de farmacocinetică la pacienți cu disfuncție hepatică ușoară (n=6) până la moderată (n=5), expunerea la valsartan a fost aproximativ de 2 ori mai mare comparativ cu voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu există date disponibile privind utilizarea valsartanului la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 4.3). Boala hepatică nu afectează semnificativ farmacocinetica hidroclorotiazidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea potențială a combinației valsartan și hidroclorotiazidă administrată oral, a fost studiată la șobolan și marmotă în studii cu durată de până la șase luni. Nu s-au identificat dovezi care să excludă utilizarea dozelor terapeutice la om.

Modificările produse de combinație în studiile de toxicitate cronică sunt cel mai probabil determinate de valsartan.

Organul țintă din punct de vedere toxicologic a fost rinichiul, acțiunea fiind mai evidentă la marmote decât la șoareci. Combinația a condus la leziuni renale (nefropatie cu bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatică de uree, creatinină și potasiu, creșteri ale volumului urinar și a electroliților, de la 30 mg/kg și zi valsartan + 9 mg/kg și zi hidroclorotiazidă la șobolani și 10 + 3 mg/kg și zi la marmote), probabil prin afectarea hemodinamicii renale. Aceste doze administrate la

șobolani, reprezintă de 0,9, respectiv 3,5 ori doza zilnică maximă recomandată la om (DZR) de valsartan și hidroclorotiazidă, exprimată în mg/m^2 . Aceste doze administrate la marmote, reprezintă de 0,3, respectiv 1,2 ori doza zilnică maximă recomandată la om (DZR) de valsartan și hidroclorotiazidă, 19. (Se ia în calcul administrarea unei doze orale de 320 mg/zi valsartan în asociere cu 25 mg/zi hidroclorotiazidă la un pacient de 60 kg) exprimată în mg/m^2 . (Se ia în calcul administrarea unei doze orale de 320mg/zi valsartan în asociere cu 25mg/zi hidroclorotiazidă la un pacient de 60 kg).

Doze mari ale combinației de valsartan + hidroclorotiazidă au determinat o reducere a parametrilor seriei roșii (număr eritrocite, hemoglobină, hematocrit, de la 100 + 31 mg/kg și zi la șobolani și 30 + 9 mg/kg și zi la marmote). Aceste doze reprezintă la șobolan de 3,0, respectiv 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om (DZR) de valsartan și hidroclorotiazidă, exprimată în mg/m^2 . Aceste doze administrate la marmote, reprezintă de 0,9, respectiv 3,5 ori doza zilnică maximă recomandată la om (DZR) de valsartan și hidroclorotiazidă, exprimată în mg/m^2 . (Se ia în calcul administrarea unei doze orale de 320 mg/zi valsartan în asociere cu 25mg/zi hidroclorotiazidă la un pacient de 60 kg).

La marmote, s-a observat afectarea mucoasei gastrice (de la 30 + 9 mg/kg și zi). Combinația a condus de asemenea la hiperplazia arteriolelor aferente ale rinichiului (la 600 + 188 mg/kg și zi la șobolan și 30 + 9 mg/kg și zi la marmotă). Aceste doze administrate la marmote, reprezintă de 0,9, respectiv 3,5 ori doza zilnică maximă recomandată la om (DZR) de valsartan și hidroclorotiazidă, exprimată în mg/m^2 . Aceste doze reprezintă la șobolan de 18, respectiv 73 ori doza zilnică maximă recomandată la om (DZR) de valsartan și hidroclorotiazidă, exprimată în mg/m^2 . (Se ia în calcul administrarea unei doze orale de 320 mg/zi valsartan în asociere cu 25mg/zi hidroclorotiazidă la un pacient de 60 kg).

Efectele menționate anterior par a fi datorate efectelor farmacologice ale dozelor mari de valsartan (blocarea inhibării eliberării de renină indusă de angiotensina II, cu stimularea celulelor producătoare de renină) și apar de asemenea la administrarea inhibitorilor ECA. Aceste observații nu par a avea relevanță în cazul utilizării dozelor terapeutice de valsartan la om. Combinația valsartan + hidroclorotiazidă nu a fost testată din punct de vedere al mutagenității, clastogenității sau carcinogenității, neexistând dovezi pentru orice interacțiune între cele două componente. Totuși, aceste teste au fost efectuate separat pentru valsartan și hidroclorotiazidă și nu au adus dovezi pentru mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

La șobolan, dozele toxice materne de valsartan (600mg/kg/zi) administrate în ultimele zile ale gestației și în lactație au dus la scăderea supraviețuirii, a greutatei corporale și dezvoltare întârziată a descendenților (detașare auriculară și deschidere a canalului auricular) (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600mg/kg/zi) sunt de aproximativ 18 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m^2 (se ia în calcul administrarea unei doze orale de 320 mg/zi valsartan la un pacient de 60 kg). Efecte similare au fost observate la administrarea la șobolani și iepuri a asocierii valsartan/hidroclorotiazidă. În studiile de dezvoltare embrio-fetală (Segment II) cu administrare de valsartan/hidroclorotiazidă la șobolani și iepuri, nu s-a observat teratogenitate; totuși, a fost observată fetotoxicitate, asociată cu toxicitate maternă.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină (E 460)

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (E 572)
Croscarmeloză sodică
Povidonă K-25
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:

Hipromeloză 2910
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000
Oxid roșu de fer (E 172) – *pentru dozele 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg și 160 mg/25 mg*
Oxid galben de fer (E 172) - *pentru dozele 80 mg/12,5 mg și 160 mg/25 mg*

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al: cutie cu 28 sau 56 comprimate filmate (4 sau 8 blistere a câte 7 comprimate) în cutie.

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al: cutie cu 28 sau 56 comprimate filmate (2 sau 4 blistere a câte 14 comprimate) în cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără precauții speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

8. NUMĂRUL(E) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27401

27402

27403

9. DATA AUTORIZĂRII

27.12.21

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției
Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>