SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Yanida® plus, 80 mg/12,5 mg, film tablete
Yanida® plus, 160 mg/12,5 mg, film tablete
Yanida® plus, 160 mg/25 mg, film tablete

INN: valsartan/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Yanida plus, 80 mg/12,5 mg, film tablete
Film tableta.
Ružičaste, izdužene, bikonveksne film tablete.

Yanida plus, 160 mg/12,5 mg, film tablete
Film tableta.
Crvenkastosmeđe boje, izdužene, bikonveksne film tablete.

Yanida plus, 160 mg/25 mg, film tablete
Film tableta.
Narandžaste, izdužene, bikonvenksne film tablete.

Lek Yanida plus, film tablete, se ne smeju deliti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Lek Yanida plus fiksna kombinacija je indikovana kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidrohlortiazidom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Preporučeno doziranje leka Yanida plus je jedna film tableta dnevno. Preporučena je individualna titracija doze za svaku pojedinačnu komponentu. U svim slučajevima, treba pratiti povećanja doza pojedinačnih komponenti kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i drugih neželjenih dejstava.

Kada je klinički opravdano, a u situacijama kada krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan, može se razmotriti prelazak sa monoterapije valsartanom ili hidrohlortiazidom, na fiksnu kombinaciju ovih lekova uz već pomenutu titraciju pojedinačnih komponenti leka.

Potrebno je proceniti klinički odgovor na lek Yanida plus nakon uvođenja terapije i u slučaju neadekvatne kontrole krvnog pritiska doza se može povećavati, povećavanjem bilo koje komponente do maksimalne doze od 320 mg/25 mg valsartan/hidrohlortiazida.

Antihipertenzivno dejstvo se obično postiže u periodu od 2 nedelje.
Kod većine pacijenata maksimalni efekat je postignut u periodu od 4 nedelje. Ipak kod nekih pacijenata taj period može biti i 4-8 nedelja što treba uzeti u obzir prilikom titracije doze.

Doziranje kod posebnih grupa pacijenata

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) ≥ 30 mL/min). Zbog sadržaja hidrohlortiazida lek Yanida plus je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<30 mL/min) i anurijom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, bez holestaze, doza valsartana ne bi trebalo da pređe 80 mg (videti odeljak 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze hidrohlortiazida kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Zbog valsartana kojeg ima u sastavu, lek Yanida plus je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili kod bilijarne ciroze i holestaze (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Doziranje kod starijih pacijenata
Prilagođavanje doze kod starijih pacijenata nije potrebno.

Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata
Lek Yanida plus se ne preporučuje za upotrebu kod dece uzrasta ispod 18 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti primene leka kod ove grupe pacijenata.

Način primene
Lek se uzima nezavisno od obroka, i treba ga uzimati sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na valsartan, hidrohlortiazid, derivate sulfonamida ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4. i 4.6.),
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza,
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), anurija,
- Refraktorna hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija i simptomatska hiperurikemija,
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Promene koncentracije elektrolita u serumu
Valsartan
Istovremena upotreba sa suplementima kalijuma, diureticima koji štede kalijum, zamenama za so koje sadrže kalijum ili drugim lekovima koji mogu povećati koncentraciju kalijuma (npr. heparin) se ne preporučuje. Po potrebi treba sprovoditi praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Hidrohlortiazid
Tokom terapije tiazidnim diureticima, uključujući i hidrohlortiazid, zabeleženi su slučajevi hipokalemije. Preporučuje se češće praćenje koncentracije kalijuma u serumu.
Terapija tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlortiazid, je povezana sa pojavom hiponatremije i hipohloremičnom alkalozom. Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, povećavaju urinarno izlučivanje magnezijuma, što može dovesti do hipomagnezemije. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcijuma, što može dovesti do hiperkalcemije.
Kao kod svih pacijenata koji su na terapiji diureticima, potrebna je periodična kontrola elektrolita u serumu, u odgovarajućim vremenskim intervalima.

Pacijenti sa smanjenim vrednostima natrijuma i/ili smanjenim intravaskularnim volumenom
Kod pacijenata na terapiji tiazidnim diureticima, uključujući i hidrohlortiazid, potrebno je pratiti kliničke znake poremećaja ravnoteže tečnosti ili elektrolita.

Kod pacijenata sa teškim smanjenjem koncentracije natrijuma i/ili smanjenim volumenom tečnosti, kao što su oni koji dobijaju velike doze diuretika, u retkim slučajevima se može javiti simptomatska hipotenzija nakon započinjanja terapije lekom Yanida plus. Smanjenje koncentracije natrijuma i/ili volumena treba korigovati pre uvođenja terapije lekom Yanida plus.

Pacijenti sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom ili drugim stanjima koja stimulišu renin-angiotenzin-aldosteron sistem
Kod pacijenata čija funkcija bubrega zavisi od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (npr. kod pacijenata sa teškom kongestivnom insuficijencijom srca), lečenje inhibitorima angiotenzin-konvertujućih enzima je udruženo sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i u retkim slučajevima, sa akutnom bubrežnom insuficijencijom i/ili smrću. Evaluacija pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili nakon infarkta miokarda treba uvek da uključi i procenu funkcije bubrega. Upotreba leka Yanida plus kod pacijenata sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom nije ustanovljena. Zbog toga se ne može isključiti da bi upotreba leka Yanida plus, zbog inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, takođe mogla biti udružena sa oštećenjem funkcije bubrega. Iz tog razloga kod ovih pacijenata lek Yanida plus ne bi trebalo propisivati.

Stenoza bubrežne arterije
Kod pacijenata sa unilateralnom ili bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod pacijenata sa jednim bubregom ne bi trebalo propisivati lek Yanida plus jer može doći do povećanja vrednosti ureje u krvi i kreatinina u serumu.

Primarni hiperaldosteronizam
Pacijente sa primarnim hiperaldosteronizmom ne treba lečiti lekom Yanida plus jer njihov renin-angiotenzin sistem nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao i pri primeni drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega kod kojih je klirens kreatinina ≥30 mL/min (videti odeljak 4.2). Preporučuje se praćenje koncentracija kalijuma, kreatinina

i mokraćne kiseline u serumu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega a koji su na terapiji lekom Yanida plus.

Transplantacija bubrega
Trenutno nema iskustva o bezbednoj primeni leka Yanida plus kod pacijenata koji su nedavno imali transplantaciju bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre, bez holestaze, lek Yanida plus treba propisivati sa oprezom (videti odeljke 4.2 i 5.2). Tiazide treba s oprezom propisivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom ili progresivnom bolešću jetre, jer mali poremećaj balansa tečnosti i elektrolita može dovesti do hepatičke kome.

Angioedem u anamnezi
Kod pacijenata koji su bili na terapiji valsartanom zabeležena je pojava angioedema, uključujući otok larinksa i glotisa, što može dovesti do opstrukcije disajnih puteva i/ili oticanja lica, usana, ždrela i/ili jezika; neki od ovih pacijenata su ranije imali angioedem povezan sa primenom drugih lekova uključujući i ACE inhibitore. Primenu valsartana treba odmah obustaviti kod pacijenata kod kojih se javio angioedem i ne sme se ponovo uvoditi u terapiju isti lek (videti odeljak 4.8).

Sistemski lupus eritematozus
U toku terapije tiazidima, uključujući i hidrohlortiazid, može doći do egzacerbacije ili aktivacije sistemskog lupusa eritematozusa.

Drugi metabolički poremećaji
Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlortiazid, mogu uticati na toleranciju glukoze i povećati koncentraciju holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. Kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus može biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih hipoglikemika.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i prouzrokovati povremeno i blago povećanje koncentracije kalcijuma u serumu i u odsustvu poznatih poremećaja u metabolizmu kalcijuma. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz postojećeg hiperparatireoidizma. Primenu tiazida treba prekinuti pre nego što se sprovedu testiranja funkcije paratireoidnih žlezda.

Fotosenzitivnost
Prijavljeni su slučajevi reakcija fotosenzitivnosti kod upotrebe tiazidnih diuretika (videti odeljak 4.8). Ukoliko se reakcija fotoosetljivosti javi u toku lečenja, preporučeno je da se terapija lekom Yanida plus prekine. Ako se smatra da je ponovna primena diuretika neophodna, preporučuje se zaštita izloženih delova tela suncu ili od veštačkog UVA zračenja.

Trudnoća
U toku trudnoće ne bi trebalo započinjati terapiju antagonistima receptora angiotenzina II (engl. *Angiotensin II receptor antagonists*, AIIRA). Kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću je potrebno primeniti drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđen bezbednosni profil u trudnoći, osim ukoliko se terapija AIIRA-a ne smatra esencijalnom. Ukoliko se utvrdi da je pacijentkinja na terapiji AIIRA u drugom stanju, potrebno je odmah obustaviti terapiju i ako je prikladno, započeti lečenje alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Opšte upozorenje
Oprez je neophodan kod pacijenata koji su ranije bili alergični na druge antagoniste receptora angiotenzina II. Reakcije preosetljivosti na hidrohlortiazid su češće kod pacijenata sa alergijom i astmom.

Efuzija horoidee, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla

Lekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja može dovesti do efuzije horoidee sa defektima u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrine vida i bola u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka terapije. Nelečeni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Osnovna terapija je obustava primene leka što je pre moguće. Ukoliko intraokularni pritisak ne bude pod kontrolom, može biti potrebno razmotriti blagovremeno uvođenje simptomatske terapije ili hiruršku intervenciju. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe alergijsku reakciju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, antagoniste receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Iz tog razloga se ne preporučuje dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombinovanom primenom ACE inhibitora, antagoniste receptora angiotenzina II ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1).
Ukoliko se smatra da je dvostruka blokada apsolutno neophodna, mora se sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste, uz pažljivo kontrolisanje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II se ne smeju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Nemelanomski kancer kože
Povećan rizik od nemelanomskog kancera kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni kancer (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlortiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlortiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.
Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od kancera kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlortiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidrohlortiazida prijavljeni su veoma retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS). Plućni edem se obično razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primene hidrohlortiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, povećanu telesnu temperaturu, pogoršanje funkcije pluća i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na ARDS, treba obustaviti primenu leka Yanida plus i započeti odgovarajuću terapiju. Hidrohlortiazid se ne sme propisivati pacijentima koji su ranije imali ARDS nakon primene hidrohlortiazida.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsopcijom, ne smeju koristiti ovaj lek (videti odeljak 6.1).
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po film tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije koje se odnose na oba sastojka leka (valsatran i hidrohlortiazid)

Ne preporučuje se istovremena primena

Litijum
Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnosti prilikom istovremene upotrebe litijuma sa ACE inhibitorima, blokatorima receptora angiotenzina tipa II ili tiazidima, uključujući hidrohlortiazid. Kako tiazidi smanjuju renalni klirens litijuma, pretpostavlja se da će se rizik od intoksikacije litijuma dodatno povećati sa primenom leka Yanida plus. Ako se pokaže da je kombinovana upotreba neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Istovremena primena uz oprez
Drugi antihipertenzivni lekovi
Lek Yanida plus može pojačati efekat drugih antihipertenzivnih lekova (kao što su gvanetidin, metildopa, vazodilatatori, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina tipa II, beta blokatori, blokatori kalcijumskih kanala i direktni reninski inhibitori).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)
Može biti smanjen efekat presornih amina, ali klinički značaj ovog efekta nije siguran i nije dovoljan da bi se isključili iz terapije.

Nesteroidni inflamatorni lekovi (NSAIL) - uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (u dozi >3 g/dan) i neselektivne NSAIL
Prilikom istovremene primene NSAIL i leka Yanida plus može doći do slabljenja antihipertenzivnog efekta oba sastojka leka (valsartan/hidrohlortiazid). Osim toga, istovremena upotreba leka Yanida plus sa NSAIL može da dovede do pogoršanja funkcije bubrega i povećanja kalijuma u serumu. Zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega pri uvođenju terapije kao i adekvatna hidratacija pacijenta.

Interakcije koje se odnose na valsatran

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sa blokatorima angiotenzin II receptora, ACE inhibitorima ili aliskirenom
Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) primenom kombinovane terapije ACE inhibitora, antagonistima receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa povećanom učestalošću neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom pojedinačnih blokatora sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Ne preporučuje se istovremena primena
Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, zamene za so koje sadrže kalijum ili druga supstance koje mogu da povećaju koncentraciju kalijuma
Ako se lekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma smatraju neophodnim u kombinaciji sa valsartanom, savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

Transporteri
In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat hepatičkih transportera preuzimanja OATP1B1/OATP1B3 i efluks-transportera MRP2. Klinički značaj ovih podataka je nepoznat. Istovremena primena sa inhibitorima transportera preuzimanja (npr. rifampicin, ciklosporin) ili efluks-transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potreban je oprez prilikom započinjanja ili prekida istovremene terapije ovakvim lekovima.

Nema interakcija
U studijama interakcija lekova sa valsartanom, nisu primećene klinički značajne interakcije sa bilo kojom od sledećih supstanci: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu imati interakciju sa hidrohlortiazidom, komponentom leka Yanida plus (videti interakcije koje se odnose na hidrohlortiazid).

Interakcije koje se odnose na hidrohlortiazid

Istovremena primena koja zahteva oprez

Lekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu

Hipokalemijsko dejstvo hidrohlortiazida se može povećati istovremenom primenom kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, acetilsalicilne kiselina i derivata. Ukoliko su ovi lekovi propisani zajedno sa kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid, preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji mogu uticati na pojavu „torsades de pointes“

Zbog povećanog rizika od hipokalemije, hidrohlortiazid je potrebno primeniti sa oprezom, kada je potrebna istovremena primena sa lekovima koji mogu prouzrokovati *„torsades de pointes“*, posebno sa antiaritmicima klase Ia i III, kao i nekim antipsihoticima.

Lekovi koji utiču na koncentraciju natrijuma u serumu

Hiponatremijski efekat diuretika može biti povećan istovremenom primenom lekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici itd. Savetuje se oprez u slučaju dugotrajne upotrebe ovih lekova.

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija izazvane tiazidima mogu da se jave kao neželjena dejstva koja podstiču nastajanje srčanih aritmija, indukovanih digitalisom (videti odeljak 4.4).

Soli kalcijuma i vitamin D

Primena tiazidnih diuretika, uključujući i hidrohlortiazid, sa vitaminom D ili solima kalcijuma, mogu potencirati povećanje koncentracije kalcijuma u serumu. Istovremena upotreba tiazidnih diuretika sa solima kalcijuma, kod pacijenata sa predispozicijom za hiperkalcemiju, može izazvati hiperkalcemiju (npr. hiperparatireoidizam, malignitet ili stanja posredovana vitaminom D) povećavajući tubularnu kalcijumsku reapsorpciju.

Antidijabetici (oralni antidijabetici i insulin)

Terapija tiazidima može uticati na toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika. Prilikom primene metformina treba biti oprezan zbog potencijalnog rizika od pojave laktatne acidoze, izazvane mogućim smanjenjem bubrežne funkcije kao posledica primene hidrohlortiazida.

Beta blokatori i diazoksid

Istovremena primena tiazidnih diuretika, uključujući i hidrohlortiazid, sa beta blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlortiazid, mogu pojačati hiperglikemijsko dejstvo diazoksida.

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

Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozuričnih lekova, s obzirom da hidrohlortiazid može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može biti neophodno. Istovremena primena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlortiazid, može povećati incidencu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Antiholinergički agensi i drugi lekovi koji utiču na gastrointestinalni motilitet

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može biti povećana kod upotrebe antiholinergičkih agenasa (npr. atropin, biperiden), očigledno usled smanjenog gastrointestinalnog motiliteta i usporenog pražnjenja želuca. Nasuprot tome, može se očekivati da prokinetski lekovi kao što je cisaprid, mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

Amantadin

Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, mogu da povećaju rizik od pojave neželjenih dejstava uzrokovanih amantadinom.

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

Citotoksični agensi
Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, mogu smanjiti renalno izlučivanje citotoksičnih lekova i potencirati njihove mijelosupresivne efekte (npr. ciklofosfamid, metotreksat).

Nedepolarizirajući miorelaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)
Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, potenciraju efekte relaksanasa skeletnih mišića, kao što su derivati kurarea.

Ciklosporin
Istovremena primena sa ciklosporinom može povećati rizik od nastanka hiperurikemije i komplikacija tipa gihta.

Alkohol, barbiturati ili narkotici
Istovremena primena tiazidnih diuretika sa lekovima koji mogu sniziti krvni pritisak (npr. lekovi koji smanjuju simpatičku aktivnost centralnog nervnog sistema ili imaju direktno vazodilatatorno dejstvo), može da potencira nastanak ortostatske hipotenzije.

Metildopa
Zabeleženi su izolovani slučajevi hemolitičke anemije kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji hidrohlortiazidom i metildopom.

Kontrastna sredstva sa jodom
Kod slučajeva dehidratacije izazvane diureticima, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, naročito kod primene velikih doza kontrastnih preparata sa jodom. Pacijente je potrebno dobro rehidrirati pre primene kontrastnog sredstva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Valsartan

Primena antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA) se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba antagonista receptora angiotenzina II je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromesečja trudnoće nisu bili uverljivi; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. S obzirom da ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci sa antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA), može postojati sličan rizik sa ovom grupom lekova. Ukoliko nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se trudnoća utvrdi, lečenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće započeti alternativnu terapiju. Poznato je da izloženost terapiji antagonistima receptora angiotenzina II tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnione, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).

Ako je došlo do izloženosti od drugog trimestra trudnoće nadalje, savetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i okoštavanja lobanje.
Novorođenčad čije su majke uzimale lekove iz grupe antagonista receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid
Nema dovoljno iskustava sa primenom hidrohlortiazida u trudnoći, naročito u prvom trimestru. Nema dovoljno studija sprovedenih na životinjama. Hidrohlortiazid prolazi placentarnu barijeru. Zbog svog farmakološkog mehanizma delovanja, njegova primena u drugom i trećem trimestru može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju i kod fetusa i neonatusa izazvati žuticu, poremećaj balansa elektrolita i trombocitopeniju.

Dojenje
Nema dostupnih podataka o upotrebi valsartana tokom perioda dojenja. Hidrohlortiazid se izlučuje u humano mleko. Iz tog razloga upotreba leka Yanida plus tokom perioda dojenja se ne preporučuje. Prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, posebno tokom dojenja novorođenčadi ili prevremeno rođene dece.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju kombinacije valsartan/hidrohlortiazid na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili umor.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima i laboratorijski nalazi koji su se javljali češće primenom kombinacije valsartan/hidrohlortiazid, u odnosu na placebo i pojedinačni postmarketinški izveštaji, navedeni su prema klasi sistema organa. Neželjene reakcije za koje se zna da se javljaju sa svakom komponentom primenjenom pojedinačno, ali nisu primećene u kliničkim ispitivanjima, mogu da se jave tokom terapije valsartanom/hidrohlortiazidom.

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, počev od najčešćih, korišćenjem sledeće konvencije:
- veoma često (≥ 1/10),
- često (≥ 1/100 do < 1/10),
- povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100),
- retko (≥ 1/10000 do < 1/1000),
- veoma retko (< 1/10000),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su rangirane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Učestalost neželjenih reakcija primećenih kod upotrebe kombinacije valsartan/hidrohlortiazid

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	dehidratacija
Poremećaj nervnog sistema	
Veoma retko	vrtoglavica
Povremeno	parestezije
Nepoznato	sinkopa
Poremećaj oka	
Povremeno	zamagljen vid
Poremećaj uha i labirinta	
Povremeno	tinitus

Vaskularni poremećaji	
Povremeno	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	kašalj
Nepoznato	nekardiogeni edem pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma retko	dijareja
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremeno	mijalgija
Veoma retko	artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	oštećenje funkcije bubrega
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	umor
Laboratorijske analize	
Nepoznato	povećanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu, povećanje koncentracije bilirubina i kreatinina u serumu, hipokalemija, hiponatremija, povećanje koncentracije ureje u krvi, neutropenija

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama leka Yanida plus
Iako nisu zabeležena u studijama ili postmarketinški kod primene kombinacije valsartan/hidrohlortiazid, mogu se javiti neželjene reakcije zabeležene kod primene svake ove komponente pojedinačno.

Tabela 2. Učestalost neželjenih reakcija primećenih kod upotrebe valsartana

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznato	smanjene koncentracije hemoglobina, smanjena vrednost hematokrita, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato	druge reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije, uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznato	povećanje koncentracije kalijuma u serumu, hiponatremija
Poremećaj uha i labirinta	
Povremeno	vertigo
Vaskularni poremećaji	
Nepoznato	vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremeno	abdominalni bol
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	povećanje vrednosti parametara funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	angioedem, bulozni dermatitis, osip, pruritus
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	insuficijencija bubrega

Tabela 3. Učestalost neželjenih reakcija primećenih kod upotrebe hidrohlortiazida

Hidrohlortiazid se u velikoj meri propisuje već dugo godina, često u dozama koje su veće od onih koje se primenjuju lekom Yanida plus. Sledeće neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata na monoterapiji tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlortiazid:

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	nemelanomski kancer kože (bazocelularni kancer i planocelularni kancer)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Retko	trombocitopenija, ponekad sa purpurom
Veoma retko	agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, supresija koštane srži
Nepoznato	aplastična anemija

Poremećaji imunskog sistema	
Veoma retko	reakcije preosetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	hipokalemija, povećanje koncentracije lipida u krvi (uglavnom pri primeni većih doza)
Često	hiponatremija, hipomagnezemija, hiperurikemija
Retko	hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje metaboličkih parametara kod dijabetičara
Veoma retko	hipohloremička alkaloza
Psihijatrijski poremećaji	
Retko	depresija, poremećaj sna
Poremećaji nervnog sistema	
Retko	glavobolja, vrtoglavica, parestezija
Poremećaji oka	
Retko	oštećenje vida
Nepoznato	efuzija horoidee, akutni glaukom zatvorenog ugla
Kardiološki poremećaji	
Retko	srčane aritmije
Vaskularni poremećaji	
Često	posturalna hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma retko	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4), uključujući pneumonitis i pulmonarni edem
Gastrointestinalni poremećaj	
Često	gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Retko	konstipacija, gastrointestinalna nelagodnost, dijareja
Veoma retko	pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Retko	intrahepatička holestaza ili žutica
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznato	renalna disfunkcija, akutna bubrežna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	urtikarija i drugi oblici osipa
Retko	fotosenzitivnost
Veoma retko	nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom *lupus erythematosus*-u, reaktivacija kožnog *lupus erythematosus*-a
Nepoznato	*erythema multiforme*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Nepoznato	pireksija, astenija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	spazam mišića
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	impotencija

Opis odabranih neželjenih reakcija

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi
Predoziranje valsartanom može da izazove izraženu hipotenziju, koja može dovesti do smanjenog nivoa svesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Osim toga, sledeći znakovi i simptomi mogu da se jave zbog predoziranja hidrohlortiazidom: mučnina, pospanost, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim aritmijama i mišićnim spazmima.

Terapija
Terapijske mere zavise od vremena unosa leka, kao i tipa i ozbiljnosti simptoma. Prioritet je stabilizacija cirkulatornog sistema.
Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i korigovati volumen krvi.
Valsartan se praktično ne može ukloniti hemodijalizom, zbog toga što se u velikoj meri vezuje za proteine plazme, dok se klirens hidrohlortiazida može postići dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici
ATC kod: C09DA03

Valsartan/hidrohlortiazid

Valsartan/hidrohlortiazid, 80 mg/12,5 mg
U dvostruko slepom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju sprovedenom kod pacijenata kod kojih vrednost krvnog pritiska nije bila adekvatno kontrolisana sa 12,5 mg hidrohlortiazida, značajno veća smanjenja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska su postignuta sa kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 80 mg/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) u poređenju sa hidrohlortiazidom 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hidrohlortiazidom 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Značajno veći procenat pacijenata (60%) reagovao je na kombinaciju valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 80 mg/12,5 mg (dijastolni pritisak je <90 mmHg ili redukcija ≥10 mmHg), naspram 25% na hidrohlortiazidu od 12,5 mg i 27% pacijenata koji su reagovali na hidrohlortiazid od 25 mg.

U dvostruko slepom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji nisu adekvatno reagovali na valsartan u dozi od 80 mg, značajno veće smanjenje srednjih vrednosti sistolnog/dijastolnog pritiska je postignuto pri uzimanju kombinacije valsartan/hidrohlortiazid u dozama od 80 mg/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) u poređenju sa valsartanom u dozi od 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i valsatranom u dozi od 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Pored toga, značajno veći procenat pacijenata (51%) je reagovao na valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 80 mg/12,5 mg (dijastolni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥10 mmHg) u poređenju sa valsartanom u dozi od 80 mg (36% pacijenata) ili sa valsartanom u dozi od 160 mg (37% pacijenata).

U dvostruko slepom, randomizovanom, placebo kontrolisanom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju, poređeni su antihipertenzivni efekti pojedinačnih komponenti i kombinacija valsartan/hidrohlortiazid u različitim dozama. Značajno veće smanjenje srednjih vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska je uočeno kod kombinacije valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 80 mg/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg), u poređenju sa placebom (1,9/4,1 mmHg), hidrohlortiazidom 12,5 mg

(7,3/7,2 mmHg) i valsartanom 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Pored toga, procentualno značajno veći broj pacijenata (64%) je reagovao na kombinaciju valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 80 mg/12,5 mg (dijastolni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥10 mmHg), u poređenju sa placebom (29%) i hidrohlortiazidom (41%).

Valsartan/hidrohlortiazid, 160 mg/12,5 mg i 160 mg/25 mg
U dvostruko slepom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji nisu adekvatno reagovali na terapiju hidrohlortiazidom u dozi od 12,5 mg, značajno smanjenje srednjih vrednosti sistolnog/dijastolnog pritiska je primećeno kod kombinacije valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 160 mg/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) u poređenju sa hidrohlortiazidom u dozi od 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Pored toga, znatno veći procenat pacijenata (50%) je reagovao na kombinaciju valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 160 mg/12,5 mg (krvni pritisak <140/90 mmHg ili redukcija sistolnog krvnog pritiska ≥20 mmHg ili redukcija dijastolnog krvnog pritiska ≥10 mmHg), u poređenju sa hidrohlortiazidom u dozi od 25 mg (25%).

U dvostruko slepom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji nisu adekvatno reagovali na terapiju valsartanom u dozi od 160 mg, značajno smanjenje srednjih vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska je zabeleženo kod pacijenata na terapiji valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg), u dozi od 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) u poređenju sa valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Razlika u stepenu smanjenja vrednosti krvnog pritiska kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 160 mg/12,5 mg i 160 mg/25 mg je statistički značajna. Osim toga, značajno veći procenat pacijenata (68%) je reagovao na dozu od 160 mg/25 mg (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥10 mmHg) i na dozu od 160 mg/12,5 mg (62%), u poređenju sa 49% pacijenata koji su reagovali na terapiju valsartanom u dozi od 160 mg.

U dvostruko slepom, randomizovanom, placebo kontrolisanom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju su poređeni antihipertenzivni efekti pojedinačnih komponenti i kombinacija valsartan/hidrohlortiazid u različitim dozama. Značajno veće smanjenje srednjih vrednosti krvnog pritiska je zabeleženo kod uzimanja kombinacije valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i u dozi od 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) u poređenju sa placebom (1,9/4,1 mmHg), kao i odgovarajućim monoterapijama od 12,5 mg hidrohlortiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidrohlortiazida (12,7/9,3 mmHg) i 160 mg valsartana (12,1/9,4 mmHg). Pored toga, značajno veći procenat pacijenata je reagovao (dijastolni pritisak <90 mmHg ili redukcija ≥10 mmHg) na terapiju kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid u dozi od 160 mg/25 mg (81%) i u dozi od 160 mg/12,5 mg (76%), u poređenju sa placebom (29%), 12,5 mg hidrohlortiazida (41%), 25 mg hidrohlortiazida (54%) i 160 mg valsartana (59%).

Sve doze
U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa valsartanom i hidrohlortiazidom dolazilo je do pojave smanjenja koncentracije kalijuma u serumu u zavisnosti od primenjene doze. Redukcija koncentracije kalijuma u serumu se češće javljala kod pacijenata koji su uzimali 25 mg hidrohlortiazida u odnosu na one koji su uzimali 12,5 mg hidrohlortiazida. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa kombinacijom valsartan/hidrohlortiazid, efekat hidrohlortiazida da smanjuje koncentraciju kalijuma, donekle je kompenzovan karakteristikom valsartana da štedi kalijum.

Trenutno nije poznato da li valsartan u kombinaciji sa hidrohlortiazidom ima povoljan efekat na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet.

Epidemiološke studije su pokazale da dugotrajno lečenje hidrohlortiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Valsartan
Valsartan je oralno aktivan i specifičan antagonista receptora angiotenzina II (Ang II). On se selektivno vezuje za AT_1 podtip receptora, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povećana

koncentracija angiotenzina II u plazmi nakon blokade AT_1 receptora valsartanom mogu da stimulišu deblokirane AT_2 receptor, za koje se smatra da deluju kao protivteža efektima AT_1 receptora. Valsartan ne ispoljava parcijalno agonističko dejstvo na receptor AT_1 i ima znatno veći afinitet (oko 20 000 puta) za receptor AT_1, nego za AT_2. Nije poznato da se valsartan vezuje ili blokira neke druge hormonske receptore ili jonske kanale značajne u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE (još poznat kao kininaza II), koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. S obzirom da nemaju dejstvo na ACE i ne potenciraju dejstva bradikinina ili supstance P, malo je verovatno da se antagonisti receptora angiotenzina II dovode u vezu sa kašljem. U kliničkim studijama u kojima je valsartan poređen sa ACE inhibitorima, incidenca suvog kašlja je bila značajno manja ($p<0,05$) kod pacijenata tretiranih valsartanom u odnosu na one koji su bili na terapiji ACE inhibitorima (2,6% naspram 7,9%). U kliničkom ispitivanju na pacijentima sa anamnezom suvog kašlja tokom terapije ACE inhibitorima, kod 19,5% ispitanika koji su bili na terapiji valsartanom i 19,5% ispitanika koji su bili na terapiji diuretikom je imalo suvi kašalj u poređenju sa 68,5% ispitanika koji su bili na terapiji ACE inhibitorom ($p<0,05$).

Primena valsartana kod pacijenta sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska bez uticaja na srčanu frekvenciju. Kod većine pacijenata, početak antihipertenzivnog efekta se javlja dva sata nakon primene pojedinačne oralne doze, dok se maksimalni antihipertenzivni efekat postiže za 4-6 sati. Antihipertenzivni efekat se održava i traje tokom 24 sata. Pri ponovljenom doziranju, maksimalno smanjenje krvnog pritiska, bilo kojom dozom, obično se postiže u roku od 2 do 4 nedelje i održava se tokom dugotrajne terapije. U kombinaciji sa hidrohlortiazidom postiže se značajno dodatno smanjenje krvnog pritiska.

Nagli prekid terapije valsartanom ne dovodi do povratne hipertenzije niti drugih neželjenih događaja.

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je pokazao redukciju u urinarnoj ekskreciji albumina. Kliničko ispitivanje MARVAL (engl. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) je pokazalo redukciju u urinarnoj ekskreciji albumina (engl. *urinary albumin excretion*, UAE) sa valsartanom (80-160 mg jednom dnevno) u poređenju sa amlodipinom (5-10 mg jednom dnevno) kod 332 pacijenta sa dijabetesom tipa 2 (prosečne starosti 58 godina; 265 muškaraca) i mikroalbuminurijom (valsartan 58 mikrograma/min; amlodipin 55,4 mikrograma/min), sa normalnim ili povišenim krvnim pritiskom i sa očuvanom funkcijom bubrega (koncentracija kreatinina u serumu <120 mikromol/L). Za 24 nedelje UAE je bila redukovana ($p<0,001$) za 42% (-24,2 mikrograma/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) sa valsartanom i približno 3% (-1,7 mikrograma/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) sa amlodipinom uprkos sličnom stepenu antihipertenzivnog dejstva u obe grupe.

DROP (engl. *Diovan Reduction of Proteinuria*) kliničko ispitivanje je ispitivalo efikasnost valsartana u redukciji UAE kod 391 hipertenzivnog pacijenta (krvni pritisak=150/80 mmHg) sa dijabetesom tipa 2, albuminurijom (prosečna vrednost 102 mikrograma/min; 20-700 mikrograma/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrednost kreatinina u serumu 80 mikromola/L). Pacijenti su randomizovani u jednu od tri grupe (dobijali su valsartan u dozi od 160 mg, 320 mg i 640 mg/dan) i lečeni su 30 nedelja. Cilj ispitivanja je bio da se odredi optimalna doza valsartana za redukciju ekskrecije urinarnog albumina kod antihipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. U periodu od 30 nedelja, UAE je bila značajno smanjena u odnosu na početne vrednosti i to za 36% kod primene valsartana u dozi od 160 mg (95% CI: 22 do 47%) i za 44% kod primene valsartana od 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da valsartan u dozi od 160-320 mg klinički značajno redukuje urinarnu ekskreciju albumina kod hipertenzivnih pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2.

<u>Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)</u>
Dva velika, randomizovana, kontrolisana klinička ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) su ispitivala kombinovanu primenu ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II.

ONTARGET je kliničko ispitivanje sprovedeno na pacijentima sa istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili sa dijabetesom tipa 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem organa. VA NEPHRON-D je bilo kliničko ispitivanje na pacijentima sa dijabetes melitisom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.
Ova klinička ispitivanja nisu pokazala značajne korisne efekte na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II.
Zbog toga, ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je kliničko ispitivanje koje je bilo dizajnirano tako da se ispita korist dodatne terapije aliskirenom u standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oba. Kliničko ispitivanje je ranije prekinuto zbog povećanog rizika za nastanak neželjenih događaja. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brojčano mnogo češći u grupi sa aliskirenom nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su mnogo češće zabeležene u grupi sa aliskirenom u poređenju sa placebo grupom.

Hidrohlortiazid
Primarno mesto delovanja tiazidnih diuretika su distalni bubrežni tubuli. Pokazano je da u renalnom korteksu postoje receptori za koje tiazidni diuretici imaju veliki afinitet, i koji predstavljaju primarno mesto vezivanja i mehanizma dejstva tizidnih diuretika i inhibicije transporta NaCl u distalnim tubulima. Mehanizam dejstva tiazida je inhibicija NaCl simportera, verovatno kompeticijom za mesto hlora, tako delujući na mehanizme reapsorpcije elektrolita, direktno, povećavajući ekskreciju natrijuma i hlorida u približno jednakim količinama i indirektno, diuretičkim dejstvom hidrohlortiazida, što uzrokuje smanjenje volumena plazme i posledičnog povećanja aktivnosti renina u plazmi i sekrecije aldosterona, sa gubitkom kalijuma putem urina i smanjenjem koncentracije kalijuma u serumu. Veza između renina i aldosterona posredovana je angiotenzinom II i zbog toga je smanjenje koncentracije kalijuma u serumu manje izraženo kod zajedničke primene sa valsartanom, nego kod monoterapije hidrohlortiazidom.

Nemelanomski kancer kože:
Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog kancera kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog kancera (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog kancera (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između kancera usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja kancera usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida (~25 000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100 000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Valsartan/ hidrohlortiazid
Sistemska bioraspoloživost hidrohlortiazida je redukovana za oko 30% prilikom istovremene upotrebe sa valsartanom. Hidrohlortiazid nema uticaja na kinetiku valsartana prilikom istovremenog uzimanja. Ove primećene interakcije nisu imale uticaja na istovremenu upotrebu ova dva leka jer je kliničkim studijama jasno potvrđena jasna antihipertenzivna aktivnost ove kombinacije, koja je značajno veća nego kada su se ove supstance upotrebe pojedinačno ili pri primeni placeba.

Valsartan

Resorpcija

Nakon oralne upotrebe, valsartan dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi u roku od 2-4 sata nakon uzimanja tablete. Prosečna apsolutna bioraspoloživost je 23%. Hrana smanjuje njegovu raspoloživost za 40% (merena površina ispod krive (vrednost PIK)), dok se maksimum koncentracije u plazmi (vrednost C_{max}) smanjuje za 50%, iako su nakon 8 sati od primene leka koncentracije valsartana u plazmi slične bez obzira na to da li je lek uzet u prisustvu hrane ili u stanju gladovanja. Ova redukcija vrednosti PIK-a, ne utiče na klinički značajno smanjenje terapijskog efekta, pa se zbog toga valsartan može uzimati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Volumen distribucije valsartana u ravnotežnom stanju posle intravenske primene je oko 17 litara, što pokazuje da se valsartan ne distribuira značajno u tkiva. Valsartan se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (94-97%), naročito za albumine u serumu.

Biotransformacija

Valsartan se ne metabolišе u značajnoj meri i svega 20% doze je otkriveno u obliku metabolita. Jedan hidroksi metabolit, koji je farmakološki neaktivan je identifikovan u plazmi u maloj koncentraciji (manje od 10% od vrednosti PIK-a valsartana).

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku razgradnje ($t_{1/2\alpha}$ <1 sat i $t_{1/2\beta}$ približno oko 9 sati). Valsartan se primarno izlučuje bilijarnom ekskrecijom u feces (oko 83% doze) i putem urina (oko 13% doze), uglavnom u neizmenjenom obliku. Prilikom intravenske primene, klirens iz plazme je približno 2 L/sat dok je renalni klirens 0,62 L/sat (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvreme eliminacije valsartana je 6 sati.

Hidrohlortiazid

Resorpcija

Resorpcija hidrohlortiazida, nakon oralne upotrebe je brza (t_{max} = 2 sata). Povećanje vrednosti PIK-a je linearano i proporcionalno dozi u okviru terapijskih okvira.

Uticaj hrane na resorpciju, ukoliko postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidrohlortiazida je 70% nakon oralne upotrebe.

Distribucija

Približni volumen distribucije je 4-8 L/kg. Cirkulišući hidrohlortiazid se vezuje za proteine plazme (40-70%), uglavnom za albumine u serumu. Hidrohlortiazid se akumulira u eritrocitima u koncentraciji približno 3 puta većoj od one u plazmi.

Eliminacija

Hidrohlortiazid se eliminiše uglavnom u neizmenjenom obliku. Hidrohlortiazid se eliminiše iz plazme sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 6 do 15 sati. Nema promena u kinetici hidrohlortiazida nakon ponovljenog doziranja i akumulacija je minimalna nakon jednodevnog doziranja. Više od 95% resorbovane doze hidrohlortiazida se izlučuje u neizmenjenom obliku urinom. Renalni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem u renalnim tubulima.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Primećeno je da je sistemska bioraspoloživost valsartana veća kod nekih starijih pacijenata u poređenju sa mlađim, ali nije pokazano da je to od bilo kakvog kliničkog značaja. Ograničeni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidrohlortiazida smanjen i kod zdravih i kod hipertenzivnih pacijenata starije životne dobi u poređenju sa mladim zdravim dobrovoljcima.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30-70 mL/min nije potrebno prilagođavanje doze kombinacije valsartan/hidrohlortiazid u odnosu na preporučene doze.

Nema podataka o upotrebi valsartan/hidrohlortiazid tableta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min) i kod pacijenata koji su na dijalizi. Valsartan se u velikoj meri vezuje za proteine plazme i ne može se ukloniti dijalizom, za razliku od hidrohlortiazida koji se uklanja dijalizom.

U slučaju oštećene funkcije bubrega, srednji pik koncentracije u plazmi i vrednosti PIK hidrohlortiazida su povećane, a stepen urinarne ekskrecije smanjen. Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, zabeleženo je trostruko povećanje PIK-a hidrohlortiazida. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zabeležena je osam puta veća vrednost PIK-a. Hidrohlortiazid je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
U farmakokinetičkim studijama rađenim kod pacijenata sa blagim (n=6) do umerenim (n=5) oštećenjem funkcije jetre, utvrđeno je da se raspoloživost valsartana približno udvostručuje u odnosu na zdrave dobrovoljce (videti odeljke 4.2 i 4.4).
Nema podataka o bezbednoj upotrebi valsartana kod pacijenata koji imaju teško oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Oštećenje funkcije jetre nema značajan efekat na farmakokinetiku hidrohlortiazida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Potencijalna toksičnost kombinacije valsartan/hidrohlortiazid posle oralne upotrebe ispitivana na pacovima i marmozet majmunima u studijama koje su trajale do 6 meseci. Nije otkriveno ništa što bi dovelo u pitanje upotrebu ovog leka u terapijskim dozama kod ljudi.

Promene koje su izazvane upotrebom kombinacije valsartan/hidrohlortiazid u studijama hronične toksičnosti, uglavnom su posledica upotrebe valsartana. Najčešće pogođeni organi su bili bubrezi i to kod marmozet majmuna u znatno većoj meri nego kod pacova. Upotreba ove kombinacije lekova dovodila je do oštećenja bubrega (nefropatija sa tubularnom bazofilijom, povećanje vrednosti ureje u plazmi, povećanje vrednosti kreatinina i kalijuma u serumu, povećanje volumena urina i elektrolita u urinu pri dozi od 30 mg/kg/dan valsartana + 9 mg/kg/dan hidrohlortiazida kod pacova i 10+3 mg/kg/dan kod marmozet majmuna) verovatno promenom bubrežne hemodinamike. Ove doze kod pacova predstavljaju 0,9-3,5 puta veće doze od maksimalno preporučenih doza za valsartan i hidrohlortiazid kod ljudi, računato po mg/m^2. Doze primenjene kod marmozet majmuna predstavljaju 0,3 do 1,2 puta veće doze od maksimalno preporučenih doza valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi, računato po mg/m^2 (kalkulacija pretpostavlja upotrebu oralne doze od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenta telesne mase 60 kg).

Velike doze kombinacije valsartan/hidrohlortiazid su prouzrokovale pad vrednosti u crvenoj krvnoj lozi (broj crvenih krvnih zrnaca, hemoglobin, hematokrit, kod pacova 100+31 mg/kg/dan, kod marmozet majmuna 30+9 mg/kg/dan). Ove doze, kod pacova predstavljaju 3,0 do 12 puta veće doze kombinacije valsartan/hidrohlortiazid od maksimalno preporučenih kod ljudi, računato po mg/m^2. Ove doze kod marmozet majmuna predstavljaju 0,9 i 3,5 puta veće doze valsartan/hidrohlortiazid od maksimalno preporučenih kod ljudi, računato na mg/m^2 (kalkulacija pretpostavlja upotrebu oralne doze od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenta telesne mase 60 kg).

Kod marmozet majmuna su primećene promene na gastričnoj mukozi (kod doza od 30+9 mg/kg/dan). Bilo je promena i na nivou bubrega u smislu hiperplazije aferentnih arteriola (u dozama 600+188 mg/kg/dan kod pacova i od 30+9 mg/kg/dan kod marmozet majmuna). Ove doze kod marmozet majmuna predstavljaju 0,9 do 3,5 puta veće doze od maksimalno preporučenih doza valsartana/hidrohlortiazida kod ljudi, računato po mg/m^2. Doze primenjene kod pacova, predstavljaju

18 do 73 puta veće doze od onih maksimalno preporučenih kod ljudi, računato po mg/m^2 (kalkulacija pretpostavlja upotrebu oralne doze od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenta telesne mase 60 kg).

Svi pomenuti efekti se javljaju kao posledica farmakoloških efekata velikih doza valsartana (blokada angiotenzin II indukovane inhibicije oslobađanja renina, sa stimulacijom ćelija koje produkuju renin), i javljaju se takođe i kod primene ACE inhibitora. Ovi nalazi nisu od značaja kod upotrebe valsartana u terapijskim dozama kod ljudi.

Kombinacija valsartan/hidrohlortiazid nije ispitana kada su u pitanju mutagenost, hromozomske aberacije ili kancerogenost, jer nije bilo dokazanih interakcija između ove dve supstance. Međutim, ovi testovi su izvođeni sa pojedinačnim komponentama valsartanom i hidrohlortiazidom i nisu pronađeni dokazi mutagenosti, hromozomskih aberacija i kancerogenosti.

Kod skotnih ženki pacova, doza valsartana koja je toksična (600 mg/kg/dan) tokom poslednjih dana gestacije i u periodu laktacije dovela je do smanjenja stope preživljavanja, manjeg dobijanja na telesnoj masi i blažih poremećaja u razvoju (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) mladunaca (videti odeljak 4.6). Ova doza primenjena kod pacova (600 mg/kg/dan) je približno 18 puta veća od maksimalno preporučene humane doze, računato u mg/m^2 (kalkulacija pretpostavlja primenu oralne doze 320 mg/dan kod pacijenta telesne mase 60 kg). Slični efekti su primećeni kod upotrebe valsartan/hidrohlortiazid na pacovima i kunićima. U studijama embrio-fetalnog razvoja (segment II) rađenim na pacovima i kunićima nije dokazano da ova kombinacija lekova ima teratogeni efekat, međutim, zabeležena je fetotoksičnost povezana sa maternalnom toksičnošću.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Yanida plus, 80 mg/12,5 mg, film tablete

Jezgro tablete:
- celaktoza (laktoza, monohidrat; celuloza, prašak)
- hipromeloza
- kroskarmeloza-natrijum
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete: Opadry pink 03F84934 (hipromeloza; makrogol 8000; titan-dioksid (E 171); talk; gvožđe oksid, crveno (E 172)).

Yanida plus, 160 mg/12,5 mg, film tablete

Jezgro tablete:
- celaktoza (laktoza, monohidrat; celuloza, prašak)
- hipromeloza
- kroskarmeloza-natrijum
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete: Opadry brown 03F26904 (hipromeloza; makrogol 8000; talk; gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172); gvožđe (III)-oksid, crni (E 172); gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)).

Yanida plus, 160 mg/25 mg, film tablete

Jezgro tablete:
- celaktoza (laktoza, monohidrat; celuloza, prašak)
- hipromeloza
- kroskarmeloza-natrijum
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete: Opadry orange 03F27016 (hipromeloza; makrogol 8000; titan-dioksid (E 171); talk; gvožđe (III)-oksid, žuto (E 172); gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172); gvožđe (III)-oksid, crni (E 172)).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Alu blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb,Vršac

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

Yanida plus, 80 mg/12,5 mg, film tableta:	000456263 2023
Yanida plus, 160 mg/12,5 mg, film tableta:	000456269 2023
Yanida plus, 160 mg/25 mg, film tableta:	000456271 2023

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

Datum prve dozvole: 29.10.2013.

Datum obnove dozvole: 08.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.